WIRKSTOFF-HILFSSTOFF-WECHSELWIRKUNGEN UND IHRE NUTZUNG FÜR DEPOT-ARZNEIFORMEN

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
IOANNIS TSAKTANIS
aus Veria / Griechenland

1984

WIRKSTOFF-HILFSSTOFF-WECHSELWIRKUNGEN UND IHRE NUTZUNG FÜR DEPOT-ARZNEIFORMEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

IOANNIS TSAKTANIS

aus Veria/Griechenland

1984

Tag der mündlichen Prüfung : 16. Oktober 1984

Dekan : Prof. Dr. K.-A. Kovar

1. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Graf

2. Berichterstatter : Prof. Dr. H.P.T. Ammon

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

Meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. E. Graf danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes, die wertvollen Anregungen sowie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls "Pharmazeutische Technologie" gilt mein Dank für jegliche Hilfe während dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Allgemeine Gesichtspunkte und Problemstellung..... 1

Allgemeiner Teil

Kapitel 1: Wechselwirkungen zwischen Carbopol 934 und zwei Antihistaminen (Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat)..... 3

1.1 Einleitung..... 3

1.2 Theorie..... 4

1.3 Beschreibung der Versuche..... 5

1.3.1 Materialien..... 5

1.3.2 Herstellung des Carbopolgels..... 5

1.3.3 Gleichgewichtsdialyse..... 5

1.3.4 Einfluß der Arzneistoffkonzentration..... 6

1.3.5 Einfluß der Polymerkonzentration..... 6

1.3.6 Einfluß des pH-Werts..... 6

1.3.7 Einfluß der Ionenkonzentration..... 6

1.3.8 Herstellung des Polymer-Arzneistoff-Kopräzipitates.. 7

1.3.9 Differentialthermoanalyse (DTA)..... 7

1.3.10 Röntgendiffraktometrie..... 7

1.3.11 IR-Analyse..... 7

1.3.12 Bestimmung des prozentualen Anteils der Arzneistoffe im Kopräzipitat..... 8

1.3.13 Auflösegeschwindigkeit der Kopräzipitate..... 8

1.3.14 Stabilität der Kopräzipitate..... 8

1.4 Ergebnisse und Diskussion..... 9
1.4.1 Einfluß der Arzneistoff- und Polymerkonzentration auf die Wechselwirkung..... 9
1.4.2 Einfluß der Temperatur auf die Wechselwirkung..... 11
1.4.3 Einfluß der Ionenkonzentration..... 11
1.4.4 Einfluß des pH-Werts..... 12
1.4.5 Differentialthermoanalyse (DTA)..... 14
1.4.6 Röntgenbeugungsspektren..... 14
1.4.7 IR-Analyse..... 17
1.4.8 Prozentualer Anteil der Arzneistoffe im Kopräzipitat und Reproduzierbarkeit..... 20
1.4.9 Auflösegeschwindigkeit..... 21
1.4.10 Stabilitätsprüfung..... 24

Kapitel 2: Anwendung der DSC zur Voraussage von Inkompatibilitäten in Diphenhydramin- und Dexchlorpheniramintabletten..... 27
2.1 Einleitung..... 27
2.2 Theorie..... 28
2.3 Beschreibung der Versuche..... 29
2.3.1 Materialien..... 29
2.3.2 Durchführung der Untersuchungen..... 29
2.4 Ergebnisse und Diskussion..... 30
2.4.1 Diphenhydramin-Gemische..... 30
2.4.2 Dexchlorpheniramin-Gemische..... 35

Kapitel 3 : Schmelzvorgänge bei der Kompression von Carbopol 934 mit den beiden Antihistaminen..... 43

3.1 Einleitung..... 43
3.2 Beschreibung der Versuche..... 44
3.2.1 Substanzen..... 44
3.2.2 Durchführung der Untersuchungen..... 44
3.3 Ergebnisse und Diskussion..... 47

Kapitel 4 : Protrahierte Wirkstoff-Freigabe direktverpreßter Tabletten der beiden Antihistamine..... 52
4.1 Einleitung..... 52
4.2 Beschreibung der Versuche..... 53
4.2.1 Materialien..... 53
4.2.2 Herstellung der Tabletten..... 53
4.2.3 Prüfung der physikalischen Eigenschaften der Tabletten..... 55
4.3 Ergebnisse und Diskussion..... 57

Experimenteller Teil..... 90

Zusammenfassung..... 94

Literaturverzeichnis..... 96

Allgemeine Gesichtspunkte und Problemstellung

Die Bedeutung von Hilfsstoffen für die Arzneiformung hat in den letzten Jahren enorm zugenommen, vor allem die der Makromolekularen. Den Wirkstoffen gegenüber sollen Hilfsstoffe keine unerwünschten Wirkungen ausüben. Neuere Befunde weisen jedoch darauf hin, daß häufig Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoffen und Wirkstoffen oder verschiedenen Hilfsstoffen auftreten.

Makromolekulare Hydrogelbildner vom ionogenen Typ wie Natriumcarboxymethylcellulose, Alkalisalze der Alginsäure und Polyakrylsäure weisen Inkompatibilitäten mit organischen kationischen Substanzen auf. Damit befaßten sich besonders Higuchi (1) und Kennon (2). Zur Untersuchung dieser Wechselwirkungen können zahlreiche physikalische, physikalisch-chemische sowie biologische Verfahren herangezogen werden. Das am häufigsten angewendete Verfahren ist die Dialyse mittels semipermeabler Membranen, die für die Wirkstoffmoleküle durchlässig sind, aber nicht für die Makromoleküle.

Um Zeit und Kosten zu sparen, sollten Prüfungen auf mögliche Unverträglichkeiten von Wirkstoffen in Darreichungsformen so frühzeitig wie möglich durchgeführt werden. Die Differentialthermoanalyse bietet die Möglichkeit, in kurzer Zeit ohne großen analytischen Aufwand über Inkompatibilitäten Voraussagen zu machen. Burger (3) hat über die Anwendungsmöglichkeiten von DTA und DSC in der Pharmazie geschrieben.

Inkompatibilitäten können auch während der mechanischen

Beanspruchung der Substanzen auftreten. Bei der Tablettierung ist dies dadurch möglich, daß wegen thermischer Prozesse Schmelzvorgänge auftreten, die den Zustand des Arzneistoffes verändern können. Junginger (4,5) hat Veränderungen der Kristallinität verschiedener Substanzen während der Kompression beobachtet.

Durch Hydrogelbildner kann eine wesentliche Verzögerung der Arzneistofffreisetzung erzielt werden. Der Wirkungsmechanismus solcher Zusätze kann einerseits direkt der erhöhten Viskosität zugeschrieben werden, anderseits kann er aber auf einer Wechselwirkung mit den Arzneistoffen beruhen (6).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist:

1) Die Prüfung der Wechselwirkungen zwischen Carbopol 934 und zwei Antihistaminen (Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat).

2) Das Studium von Inkompatibilitäten zwischen den beiden Antihistaminen und einigen bekannten Tablettierhilfsstoffen mittels DSC.

3) Die Untersuchung der auftretenden Veränderungen der beiden Antihistamine während der Kompression mit Carbopol 934.

4) Die Erzielung einer protrahierten Wirkung der beiden Antihistamine durch Direktverpressen mit Carbopol und geeigneten Hilfsstoffen.

Kapitel 1: Wechselwirkungen zwischen Carbopol 934 und zwei Antihistaminen (Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat).

1.1 Einleitung

Zur Zeit geschieht die Einarbeitung von Hydrokolloiden in pharmazeutische Systeme häufiger als früher. Da viele dieser Hydrokolloide polyanionisch sind, können sie starke Wechselwirkungen mit kationischen Arzneistoffen eingehen. Dies beeinflußt die Löslichkeit der Arzneistoffe, ihr Aussehen, ihre Stabilität und ihre Wirkungsdauer (7-12). Den beiden letzten Faktoren wird dabei die größte Aufmerksamkeit geschenkt.

Carbopol 934 ist ein Carboxyvinyl-Polymer mit extrem hohem Molekulargewicht, das mehrere erwünschte Eigenschaften für den Gebrauch in pharmazeutischen Systemen besitzt. Mit sehr niedrigen Carbopol-Konzentrationen werden hoch viskose Gele produziert. So wird es als Verdickungsmittel (13) oder für die Herstellung von Retardpräparaten benutzt (14).

Carbopol 934 findet wegen seiner chemischen Struktur dauernd neue Anwendungen; so kann es durch Wechselwirkung mit basischen Arzneistoffen zur Herstellung von medizinischen Salzen verwendet werden.

Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat sind Antihistamine, die sehr schnell resorbiert werden (15,16), deshalb wurden sie für diese Arbeit gewählt.

Daß ein äußerst schwer löslicher Komplex bei der Wechselwirkung beider Arzneistoffe mit Carbopol 934 erhalten wird, könnte für

die Herstellung einer Depotform beider Substanzen von Bedeutung sein.

Der Einfluß der Arzneistoff- und Polymerkonzentration, der Temperatur, des Elektrolytgehalts und des pH-Wertes des Systems wurde bei diesen Wechselwirkungen geprüft. Zusätzlich wurden die Produkte der Wechselwirkung durch Thermoanalyse, Röntgenbeugung und Infrarot-Spektroskopie charakterisiert.Eine Auflösungsprüfung wurde durchgeführt, um die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes aus den Kopräzipitaten zu zeigen. Die Stabilität der Kopräzipitate wurde nach Lagerung geprüft.

1.2 Theorie

Eine weitgreifende Definition des Begriffes Inkompatibilität wurde von Speiser (17) gegeben: "Unter Inkompatibilität oder Unverträglichkeit verstehen wir ein physikalisch-chemisches oder biologisches Phänomen, nähmlich das Auftreten einer nicht beabsichtigten, unvorhergesehenen und unerwünschten Erscheinung bei der Zubereitung, aber auch bei der Lagerung und Applikation von Arzneipräparaten. Der Übergang zwischen Inkompatibilität und Instabilität ist folglich gleitend, und solche Unverträglichkeiten treten unter Wirkstoffen oder unter Hilfsstoffen, zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen sowie zwischen Wirkstoffen oder Hilfsstoffen mit dem Verpackungsmaterial auf." Die Inkompatibilitäten können sich manifest wie larviert auswirken. Eine manifeste Inkompatibilität ist eine organoleptisch nachweisbare Erscheinung wie Verfärbung, Fällung, Zesetzung, Gelbildung usw. Unter einer larvierten Unverträglichkeit versteht man eine

organoleptisch nicht wahrnehmbare, versteckte Erscheinung. Das Erkennen von larvierten Inkompatibilitäten ist für die Praxis von großer Bedeutung.

1.3 Beschreibung der Versuche

1.3.1 Materialien

Diphenhydraminhydrochlorid, Dexchlorpheniraminmaleat, Carbopol 934.

1.3.2 Herstellung des Carbopolgels

Die berechnete Menge Carbopol 934 wurde in der ensprechenden Menge Wasser dispergiert. Mit einem mechanischen Rührer wurde bis zur Klumpenfreiheit gerührt, dann mit Triethanolamin bis pH 7 neutralisiert.

1.3.3 Gleichgewichtsdialyse

Es wurde nach einer Dialysemethode, ähnlich der in der Literatur (18,19) beschriebenen, gearbeitet. Dialysebeutel aus einer semipermeablen Cellulosemembran wurden in Gläser, die 25 ml destilliertes Wasser enthielten, getaucht und in einem thermostatierten Wasserbad für die zur Gleichgewichtseinstellung erforderliche Zeit bewegt. Die Dialysebeutel wurden mit 5 ml der Lösungen - sowohl der Arzneistoffe als auch des Carbopols - gefüllt. Mehrere Proben wurden entnommen und die Menge des diffundierten Arzneistoffes wurde durch Messen der Absorption bei

258 nm für Diphenhydraminhydrochlorid und bei 264 nm für Dexchlorpheniraminmaleat bestimmt. Diese Menge wurde mit der dialysierten einer reinen Arzneistofflösung (ohne Polymer) verglichen. Die Differenzmenge gilt als polymergebunden.

1.3.4 Einfluß der Arzneistoffkonzentration

Verschiedene Konzentrationen der Arzneistoffe von 0.1 % bis 0.5 % mit 0.1 % Carbopol 934 wurden verwendet und bei 20 °C und 37 °C untersucht.

1.3.5 Einfluß der Polymerkonzentration

Verschiedene Carbopol-Konzentrationen von 0.05 % bis 0.25 % wurden zusammen mit einer 0.2 %-Lösung des Arzneistoffes bei 20 °C und 37 °C untersucht.

1.3.6 Einfluß des pH-Werts

Die Wechselwirkung wurde unter Verwendung von Pufferlösungen anstatt von Wasser untersucht, Clark-Lubs-Phosphatpuffer für pH 5-8 (20) und Boratpuffer für pH 9,10 (20).

1.3.7 Einfluß der Ionenkonzentration

Die Wechselwirkung zwischen einer 0.2 %-Lösung der beiden Arzneistoffe und einer 0.1%-Lösung von Carbopol 934 wurde in Anwesenheit von 0.2% und 2% NaCl untersucht.

1.3.8 Herstellung des Polymer-Arzneistoff-Kopräzipitates

100 ml Lösung von 1% Diphenhydraminhydrochlorid oder Dexchlorpheniraminmaleat wurden mit 100 ml einer 0.1 % wäßrigen neutralen Dispersion von Carbopol 934 durch stetiges Rühren mit einem Mixer gemischt. Ein voluminöser, flockiger Niederschlag trennte sich sofort von der überstehenden Flüssigkeit. Es wurde wenige Minuten lang bis zur vollständigen Umsetzung weitergerührt. Der Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen, gefriergetrocknet und im Exsikkator aufbewahrt. Dann wurde er in einem Porzellanmörser zerkleinert und durch ein 100 µm Sieb gestrichen.

1.3.9 Thermoanalyse (DTA)

Die Thermoanalyse wurde bei den Arzneistoffen, beim Polymer und ihren Kopräzipitaten in offenen Alu-Kapseln unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Temperaturbereich: 25 - 200 °C, Aufheizgeschwindigkeit: 20 K . min^{-1}, Meßbereich: 1 mV.

1.3.10 Röntgendiffraktometrie

Analog zur DTA wurden Röntgenspektren mit CuKa-Strahlung und Ni-Filter aufgenommen. Zählrohrblende: 1°, Aperturblende: 0.1°.

1.3.11 IR-Analyse

Reine Arzneiproben, das Polymer und die Kopräzipitate wurden durch Verpressen mit KBr untersucht.

1.3.12 Bestimmung des prozentualen Anteils der Arzneistoffe im Kopräzipitat

Zur Bestimmung des Arzneistoffprozentanteiles im Kopräzipitat wurde dieses in eine 5 % ige NaCl-Lösung gegeben und so lange gerührt, bis es vollständig aufgelöst war. Dann wurde der Gehalt xspektrophotometrisch bestimmt. Um die Reproduzierbarkeit zu beurteilen, wurden drei Proben unter den gleichen Bedingungen hergestellt und von jeder 3 Bestimmungen gemacht.

1.3.13 Auflösegeschwindigkeit der Kopräzipitate

Zur Auflösungsprüfung wurde ein 600-ml-Becherglas benutzt, das 500 ml Salzsäure pH 1.2 bzw. Phosphatpuffer pH 6.8 enthielt und im Wasserbad bei 37 °C thermostatiert war.Gerührt wurde mit einem Glasrührer bei konstant 100 Umdrehungen pro Minute. Eine 500 mg Diphenhydraminhydrochlorid bzw. Dexchlorpheniraminmaleat äquivalente Menge Kopräzipitat wurde genau gewogen und geprüft; die Auflösungsgeschwindigkeit der reinen Arzneistoffe diente als Vergleich. Die Proben wurden in bestimmten Zeitabständen entnommen und spektrophotometrisch auf ihren Arzneistoffgehalt geprüft.

1.3.14 Stabilität der Kopräzipitate

Die Kopräzipitate wurden in verschlossenen Gläsern bei Raumtemperatur und bei 37 °C (im Trockenschrank) gelagert.
Zur Stabilitätskontrolle frisch hergestellter und gelagerter (4, 12, 24, 48 Wochen) Kopräzipitate wurden Proben entnommen, in 5 % iger NaCl-Lösung aufgelöst und spektrophotometrisch ihr

Gehalt an Arzneistoff bestimmt.
Gleichzeitig wurden dieselben Lösungen auf DC-Platten aufgetragen; die reinen Arzneistoffe dienten als Vergleich. Die Entwicklung erfolgte mit Chloroform:Diethylamin (9:1) und zur Sichtmachung diente Dragendorffs-Reagens.

1.4 Ergebnisse und Diskussion

1.4.1 Einfluß der Arzneistoff- und Polymerkonzentration auf die Wechselwirkung

Es wurde festgestellt, daß Carbopol 934 mit den beiden Arzneistoffen gummiartige Kopräzipitate gibt. Die Ergebnisse in den Tabellen 1 und 2 geben die Prozente der Arzneistoffe, die mit Carbopol 934 reagieren, wieder bei Verwendung verschiedener Konzentrationen der Arzneistoffe bzw. des Polymers. Bei konstanter Carbopolkonzentration von 0.1 % und zunehmender Konzentration der Arzneistoffe von 0.1 % bis 0.5 % resultiert eine Abnahme der Prozente Arzneistoff, die reagieren. Dies rührt möglicherweise daher, daß Carbopol 934 für Wechselwirkungen feststehende verfügbare Gruppen besitzt.
So nimmt bei Erhöhung der Arzneistoffkonzentration die absolute Menge des reagierenden Arzneistoffs zu, die prozentuale ab. Andererseits nimmt bei konstanter Arzneistoffkonzentration und steigender Carbopol 934-Konzentration der Prozentanteil des reagierenden Arzneistoffs zu. Dies bedeutet, daß mit zunehmender Polymerkonzentration die reaktionsfähigen Stellen und damit der Prozentanteil der Arzneistoffe, die reagieren, vermehrt werden.

Tab.1: Wechselwirkung zwischen Carbopol 934 - Gel und Diphenhydramin bzw. Dexchlorpheniramin im wäßrigen Medium in Abhängigkeit von der Arzneistoffkonzentration bei 20 °C und 37 °C.

Arzneistoff-Konzentration (gl^{-1})	% der Arzneistoffe, die mit 0.1 % Carbopol 934 reagieren			
	Diphenhydramin		Dexchlorpheniramin	
	20 °C	37 °C	20 °C	37 °C
1	50.3	44.5	58.4	53.6
2	46.5	42.3	53.5	47.9
3	44.5	36.3	46.0	41.8
4	39.5	34.2	43.6	30.7
5	31.2	22.1	32.9	23.1

Tab.2: Wechselwirkung zwischen Carbopol 934 - Gel und 0.2 % Diphenhydramin bzw. Dexchlorpheniramin im wäßrigen Medium in Abhängigkeit von der Carbopol 934 - Konzentration bei 20 °C und 37 °C.

Carbopol 934 Konzentration (gl^{-1})	% der Arzneistoffe, die reagieren			
	Diphenhydramin		Dexchlorpheniramin	
	20 °C	37 °C	20 °C	37 °C
0.5	34.1	30.7	38.0	33.7
1.0	46.5	42.3	53.5	47.9
1.5	53.5	47.7	64.4	57.0
2.0	61.2	50.9	69.0	61.5
2.5	66.0	54.1	72.5	65.8

1.4.2 Einfluß der Temperatur auf die Wechselwirkung

Der Einfluß der Temperatur auf die Wechselwirkung wurde geprüft; die Ergebnisse sind in den Tabellen 1,2 dargestellt. In beiden Fällen fällt der Prozentanteil der Arzneistoffe, die reagieren, mit steigender Temperatur. Dies kann der Tatsache zugeschrieben werden, daß die elektrostatische Wechselwirkung generell mit steigender Temperatur abnimmt (21,22).

1.4.3 Einfluß der Ionenkonzentration

Die Wechselwirkung von Carbopol 934 mit den beiden Arzneistoffen wurde in Anwesenheit von Natriumchlorid im Austauschmedium geprüft. Der Prozentsatz der beiden Arzneistoffe, die mit den untersuchten Konzentrationen von Carbopol reagieren , ist in der Tabelle 3 gegeben.

Tab.3: Auswirkung von Natriumchlorid auf die Wechselwirkung zwischen 0.2 % Diphenhydramin bzw. Dexchlorpheniramin und Carbopol 934 bei Raumtemperatur.

Carbopol 934 Konzentration (gl^{-1})	% des Diphenhydramins, die reagieren		% des Dexchlorpheniramins, die reagieren	
	ohne NaCl	mit NaCl (0.2 %)	ohne NaCl	mit NaCl (0.2 %)
0.5	34.1	21.6	38.0	12.0
1.0	46.5	19.1	53.5	9.3
1.5	53.5	17.9	64.4	4.1
2.0	61.2	15.7	69.0	1.9
2.5	66.0	12.9	72.5	0.8

Es wurde festgestellt, daß die Anwesenheit von NaCl mit einer Abnahme des mit Carbopol reagierenden Arzneistoffanteils verbunden ist. Dieser Effekt war bei höheren Konzentrationen von Carbopol und NaCl deutlicher.
Diese Ergebnisse werden von vielen Autoren bestätigt (23,24). Die Fähigkeit der Natriumionen, Arzneistoffkationen vom Carbopol zu verdrängen, wird verständlich, wenn man den großen Unterschied des Ionen-Radius und der Ladungsdichte zwischen Na- und Arzneistoffkationen berücksichtigt.

1.4.4 Einfluß des pH-Werts

Der pH-Wert des Austauschmediums beeinflußt die Wechselwirkung zwischen Carbopol 934 und den beiden Arzneistoffen. In Tabelle 4 wird gezeigt, daß mit zunehmendem pH der Pufferlösung der Prozentanteil des reagierenden Arzneistoffs steigt.

Tab.4: Einfluß des pH der Pufferlösung auf die Wechselwirkung zwischen 0.2 % Diphenhydramin bzw. Dexchlorpheniramin und 0.1 % Carbopol 934 bei Raumtemperatur.

pH der Puffer-Lösung	% der Arzneistoffe, die reagieren	
	Diphenhydramin	Dexchlorpheniramin
5	4.2	6.3
6	5.1	7.1
7	5.9	8.3
8	7.7	9.2
9	8.6	9.9
10	9.4	11.2

Dies geschieht möglicherweise durch Vermehrung der Wechselwirkungsstellen bei Zunahme der Hydratation des Polymers (25) parallel zum pH. Es ist bemerkenswert, daß der Prozentsatz der beiden Arzneistoffe, die mit dem Polymer reagieren, bei pH 7 in Anwesenheit von Phosphatpuffer wesentlich geringer ist, als wenn pH 7 mit Triethanolamin eingestellt würde. Der Grund dafür sind die quellungsvermindernde Wirkung der Elektrolyte in der Pufferlösung auf das Polymer und ihre Konkurrenz mit den Arzneistoffen um die Wechselwirkungsstellen.

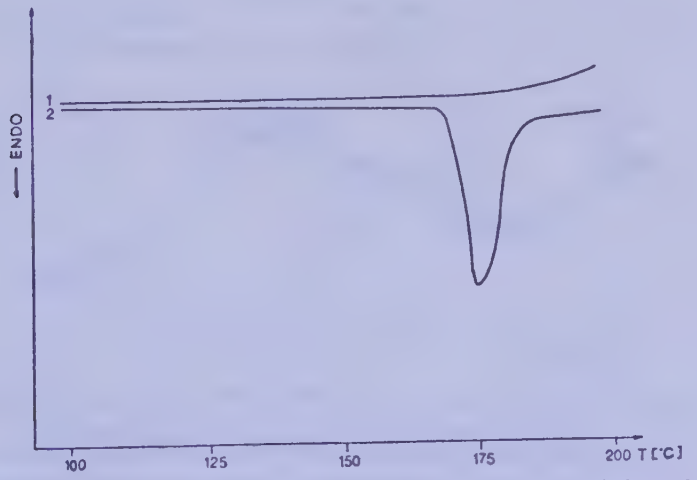


Abb.1a: DTA-Thermogramme von Diphenhydramin (1) und Diphenhydramin-Carbopol-Kopräzipitat (2).

1.4.5 Differentialthermoanalyse (DTA)

In der Abbildung 1 wird gezeigt, daß die beiden Arzneistoffe einen endothermen Peak geben, der dem Schmelzen der Substanzen entspricht, während die Produkte der Wechselwirkung ein charakteristisches Thermogramm ohne Schmelzpeak zeigen.
Im Falle von Diphenhydraminhydrochlorid beginnt der exotherme Bereich bei 175 °C und von Dexchlorpheniraminmaleat bei 185 °C.

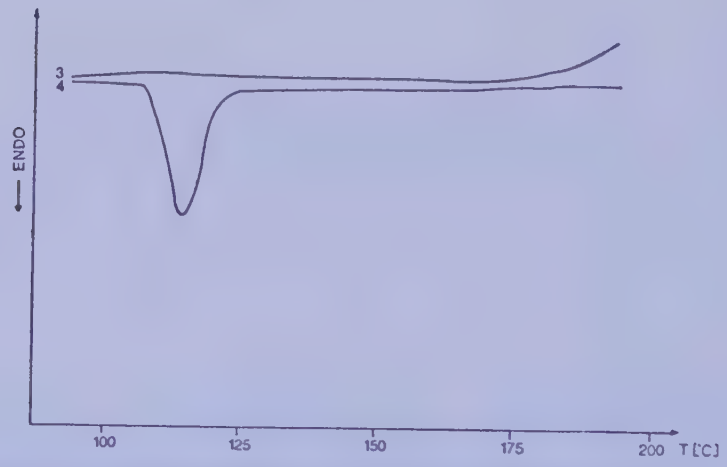


Abb.1b: DTA-Thermogramme von Dexchlorpheniramin (3) und Dexchlorpheniramin-Carbopol-Kopräzipitat(4).

1.4.6 Röntgenbeugungsspektren

Die Röntgenspektren der Kopräzipitate (Abb. 2 und 3) zeigen keine Peaks. Dies bestätigt unsere Vermutung, daß die Arzneistoffe im Kopräzipitat amorph vorliegen.

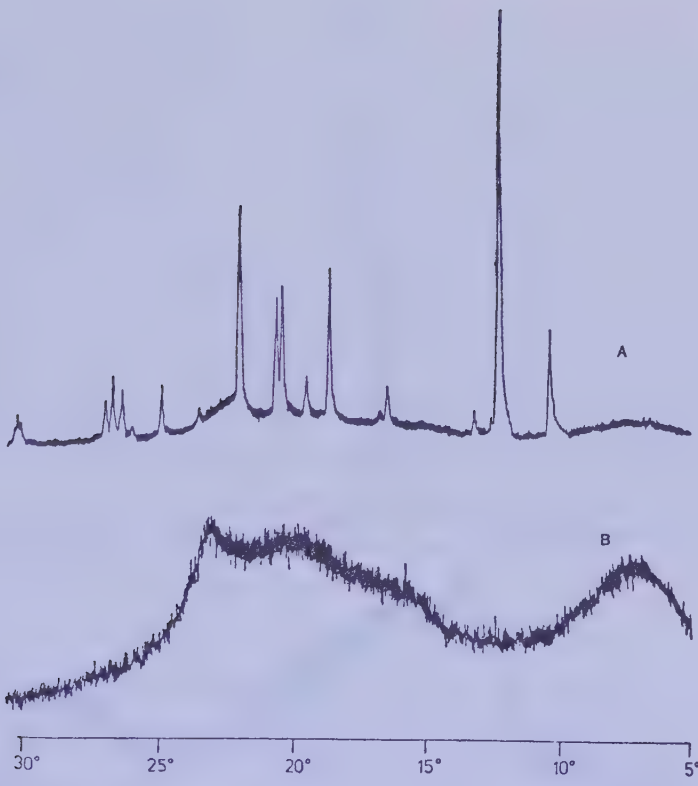


Abb.2:Röntgenbeugungsspektren von Diphenhydramin (A) und Diphenhydramin-Carbopol-Kopräzipitat (B).

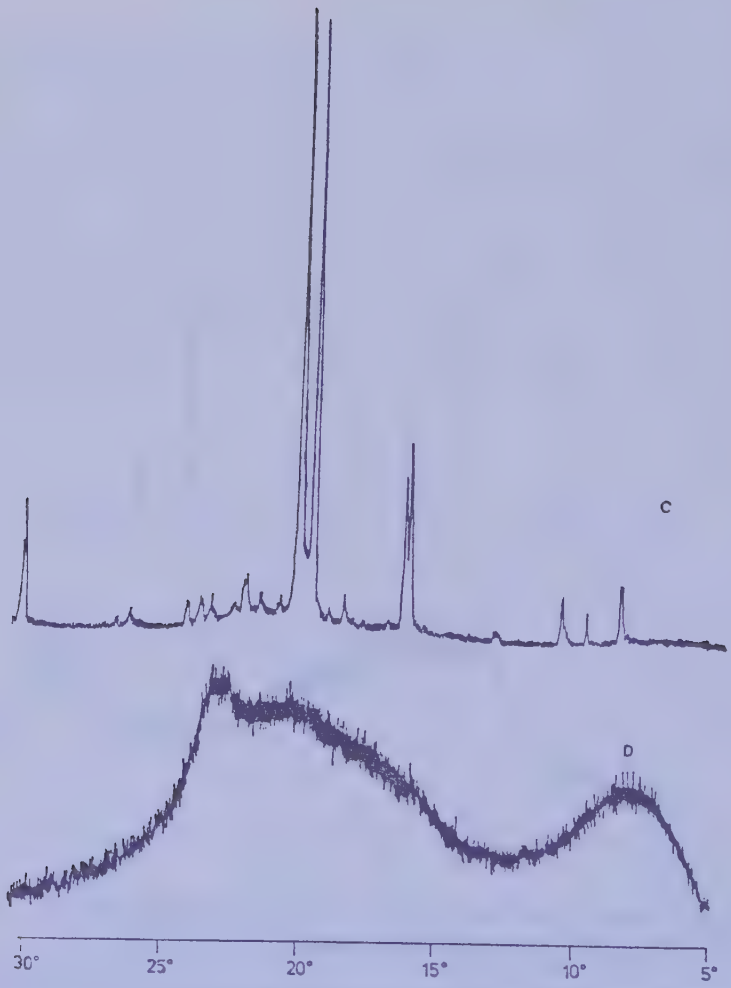


Abb. 3: Röntgenbeugungsspektren von Dexchlorpheniramin(C) und Dexchlorpheniramin-Carbopol-Kopräzipitat (D).

1.4.7 IR Analyse

Die Spektren der beiden Arzneistoffe, des Polymers und ihrer Wechselwirkungsprodukte werden in Abbildungen 4-8 gezeigt und ihre Daten in Tabelle 5 geschrieben. Es wird deutlich, daß die beiden Arzneistoffe auch im Kopräzipitat ihre charakteristischen Gruppenbanden wiedergeben. Außerdem ist erwähnenswert, daß die Absorption der Carboxylgruppe von Carbopol 934 im Kopräzipitat nicht stark beeinflußt wurde, während ihre Intensität abgenommen hat; dies weist auf physikalische, aber nicht chemische Wechselwirkung zwischen den beiden Wirkstoffen und Carbopol hin.
Diese Folgerung wird durch die Tatsache verstärkt, daß in dieser Studie das Polymer bei der Neutralisation seine freien Carboxylgruppen verliert, also auch die Möglichkeit der chemischen Wechselwirkung mit dem Arzneistoff.

Tab.5: Charakteristische Daten der IR-Spektren

Substanz	400–1200 cm^{-1}	1300–4000 cm^{-1}
Diphenhydramin-HCl	705, 745 C-H γ aromatic 1065, 1095 ether	1445 aliphatic 2575 N^+Cl^-
Carbopol® 934		1722 ν (–C=O) 3420 ν OH
Dipnenhydramin-Kopräzipitat	707, 750 C-H γ aromatic 1070, 1100 ether	1453 aliphatic 1728 ν (–C=O) 2555 N^+Cl^-
Dexchlorpheniramin-maleat	715, 755 C-H γ aromatic	1565, 1580 C=N pyridin
Dexchlorpheniramin-Kopräzipitat	710, 750 C-H γ aromatic	1565, 1585 C=N pyridin 1720 ν (–C=O)

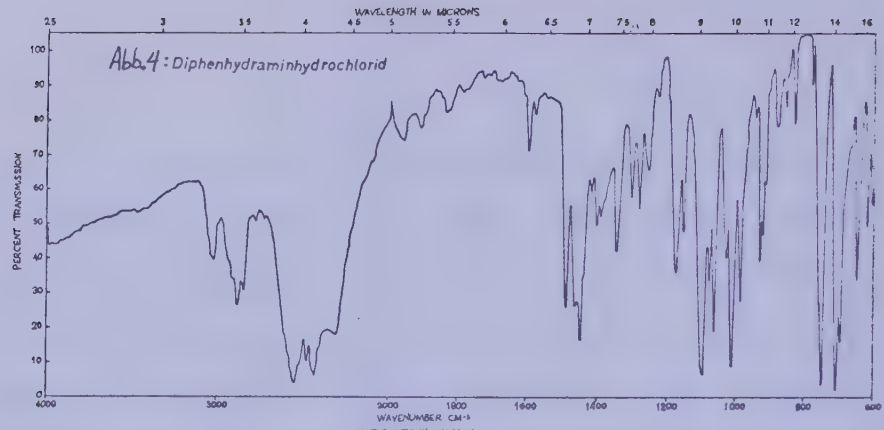


Abb. 4: Diphenhydraminhydrochlorid

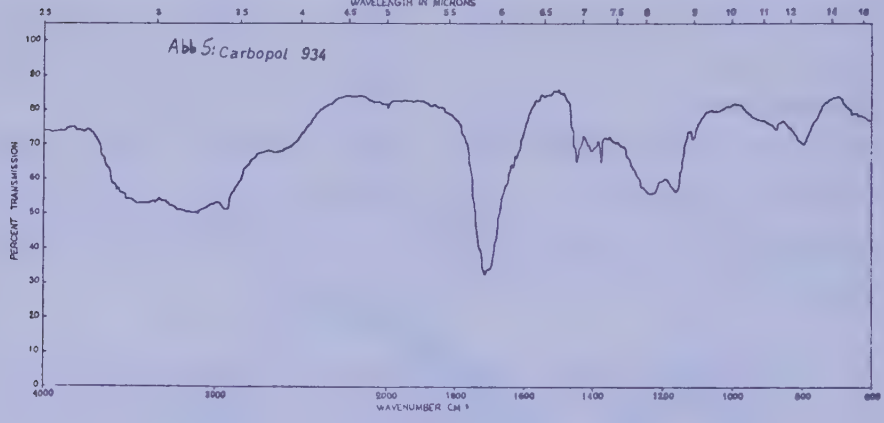


Abb. 5: Carbopol 934

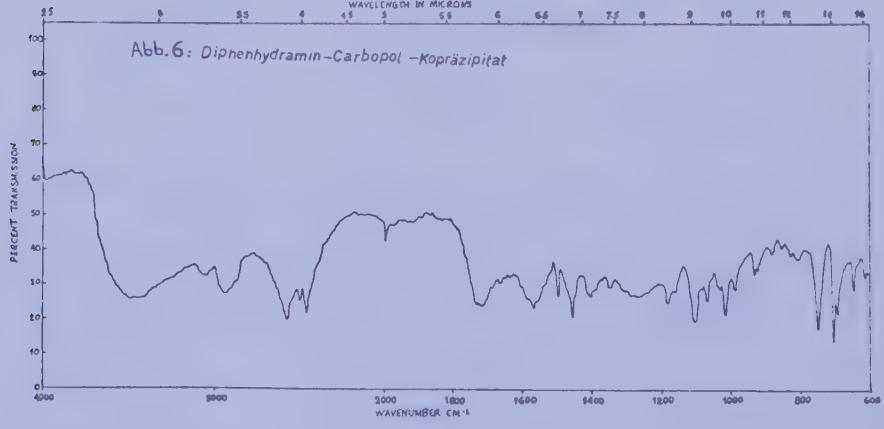


Abb. 6: Diphenhydramin-Carbopol -Kopräzipitat

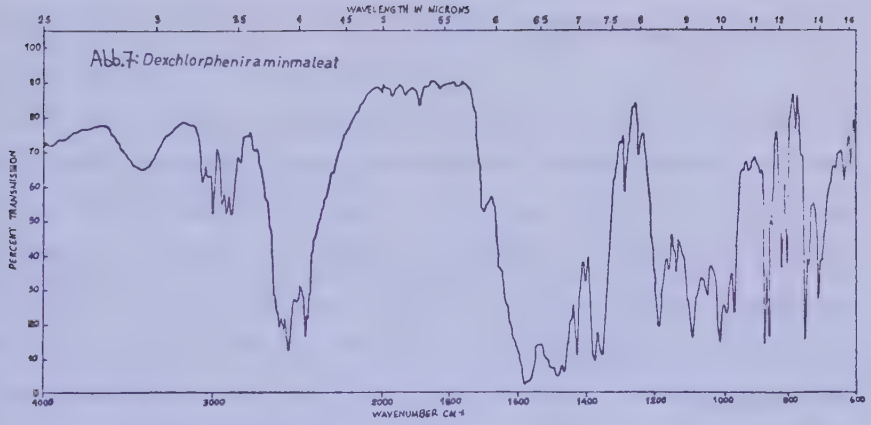


Abb.7: Dexchlorpheniraminmaleat

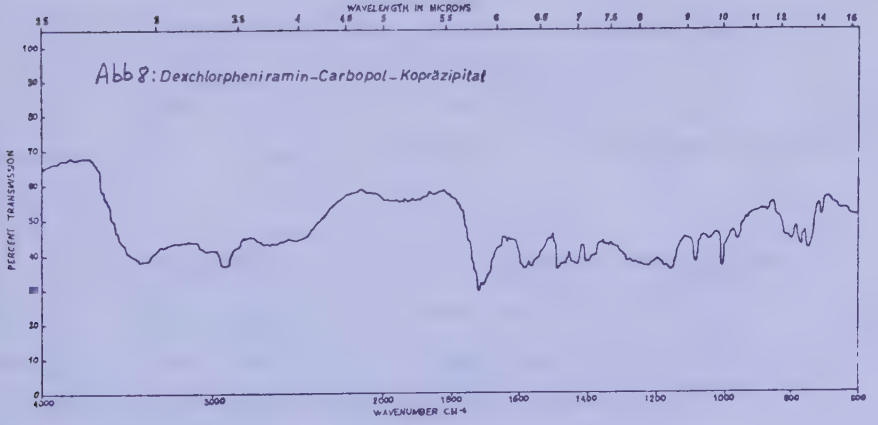


Abb 8: Dexchlorpheniramin-Carbopol-Kopräzipitat

1.4.8 Prozentualer Anteil der Arzneistoffe im Kopräzipitat und Reproduzierbarkeit

Natriumchloridlösung bewirkt ein sofortiges Auflösen des frisch gefällten Kopräzipitats, während der lyophilisierte Komplex erst nach intesivem Rühren löslich ist. Das wird dadurch erklärt, daß Carbopol mit großer Wahrscheinlichkeit in sein Natriumsalz umgewandelt wird, wobei die Polymermatrix zerreißt und der Arzneistoff in Lösung geht. Das gelöste Kopräzipitat ergab einen durchschnittlichen Gehalt von 85.3 % bei Diphenhydraminhydrochlorid und 72.3 % bei Dexchlorpheniraminmaleat. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 aufgeführt.

Tab.6: Prozentualer Anteil der Arzneistoffe im Kopräzipitat

Probe Nr	mg[a] Diphenhydramin in 100 mg Kopräzipitat	mg[a] Dexchlorpheniramin in 100 mg Kopräzipitat
1	86.1	72.5
2	84.7	73.0
3	85.2	71.6
Mittelwert	85.3 %	72.3 %
V.K.(%)	0.83	0.98

[a] Mittelwert von 3 Bestimmungen

Diese zeigen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der verschiedenen Proben bei der gleichen Hestellungsmethode mit einem Variationskoeffizient weniger als 1 %.

1.4.9 Auflösegeschwindigkeit

Abbildungen 9 und 10 und Tabellen 7 und 8 zeigen, daß die Freisetzung der beiden Arzneistoffe aus den Kopräzipitaten ähnlich verläuft, und daß vollständige Auflösung innerhalb einer halben Stunde in Salzsäure und einer Stunde in Phosphatpuffer geschieht. So kann im Vergleich zu den reinen Arzneistoffen (Auflösung nach zwei Minuten), eine Verlängerung der Auflösung auf das 15fache bzw. 30fache durch diese Wechselwirkung erreicht werden. Die unterschiedliche Freisetzungsrate in den beiden Medien wird wie folgt erklärt :

1. Der Arzneistoff wird im sauren Medium in Form seines Hydrochlorides freigesetzt, während er im alkalischen Medium als Base vorliegt.

2. Carbopol schwillt im neutralen oder alkalischen Medium zu einer viskosen, gelatinösen Masse an. Eine Gelbarriere bildet sich an der Fest-Flüssig-Grenzfläche und verhindert die Einwirkung des Lösungsmediums auf den Arzneistoff.

Tab.7: Freisetzung des Diphenhydramins aus dem Kopräzipitat mit Carbopol 934.

Auflösungs-Medium	Probe Nr.	% Auflösung (Zeit in Minuten)					
		5	10	20	30	45	60
0.1 N-HCl pH 1.2	1	68.5	84.5	95.0	99.8		
	2	66.0	86.0	96.0	100.1		
	3	67.3	86.1	96.5	100.7		
	Mittel-Wert	67.3	85.5	95.8	100.2		
Diphenhydramin-hydrochlorid (Pulver) (Vergleich ohne Carbopol)		1 min 90.2		2 min 100.5			
Phosphat-Puffer pH 6.8	1	54.5	74.5	87.0	93.5	98.5	100.1
	2	56.0	76.0	88.0	95.1	98.0	100.4
	3	56.5	76.5	89.5	96.2	97.2	100.0
	Mittel-wert	55.6	75.6	88.2	94.9	97.9	100.2
Diphenhydramin-hydrochlorid (Pulver) (Vergleich ohne Carbopol)		1 min 90.2		2 min 100.5			

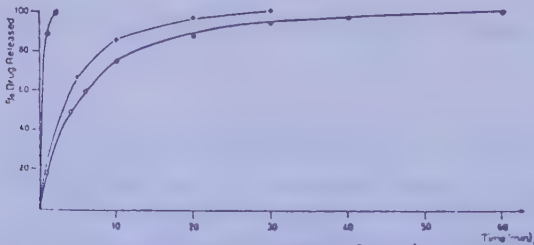


Abb.9: Freisetzung des Diphenhydramins aus dem Kopräzipitat mit Carbopol 934 in HCl-Medium (+), im Phosphatpuffer (o); als Vergleich reines Diphenhydramin (•).

Tab.8: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus dem Kopräzipitat mit Carbopol 934.

Auflösungs-Medium	Probe Nr.	% Auflösung (Zeit in Minuten)					
		5	10	20	30	45	60
0.1 N-HCl pH 1.2	1	68.5	83.0	93.5	100.2		
	2	69.5	84.5	94.0	100.0		
	3	67.0	84.0	94.5	100.2		
	Mittelwert	68.3	83.8	94.0	100.1		
Dexchlorpheniramin-maleat (Pulver) (Vergleich ohne Carbopol)		1 min 80.5		2 min 100.3			
Phosphat-Puffer pH 6.8	1	59.2	69.5	79.6	88.0	94.5	100.2
	2	59.3	72.0	78.8	86.5	93.2	100.1
	3	57.6	71.2	79.5	88.3	92.4	99.9
	Mittelwert	58.7	70.9	79.3	87.6	93.4	100.1
Dexchlorpheniramin-maleat (Pulver) (Vergleich ohne Carbopol)		1 min 80.5		2 min 100.3			

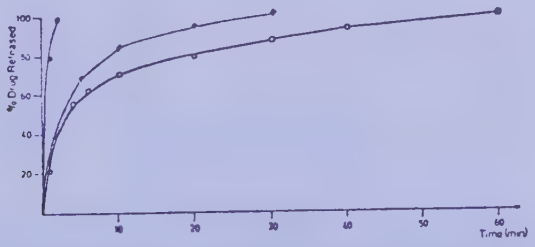


Abb.10: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus dem Kopräzipitat mit Carbopol in HCl-Medium(▲),im Phosphatpuffer(□);als Vergleich reines Dexchlorpheniramin(●).

1.4.10 Stabilitätsprüfung

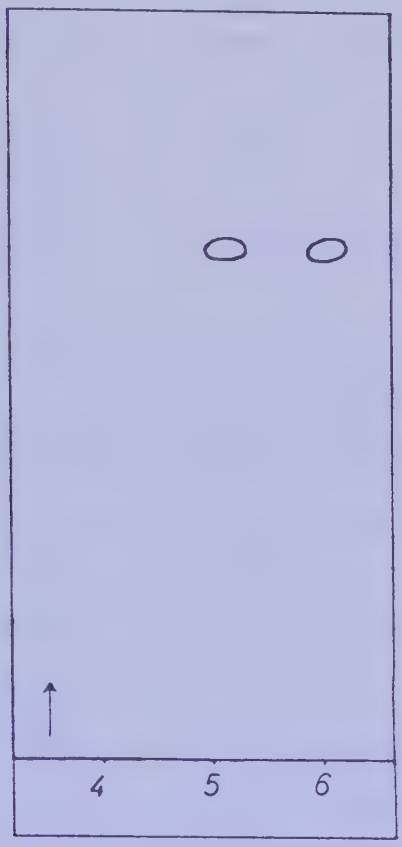
Abbildung 11 zeigt die DC-Platten mit reinen Arzneistoffen und Kopräzipitaten, die nach allen Lagerungszeiten ähnlich aussehen und keine zusätzlichen Flecke aufweisen.

Fließmittel (v/v) :
Chloroform 9
Diethylamin 1

Rf = 0.63

Abb.11a: Chromatogramme von Carbopol (1), Diphenhydramin (2) und Diphenhydramin-Carbopol-Kopräzipitat (3).

Das weist auf unveränderte Zusammensetzung der Kopräzipitate ohne Zersetzungsprodukte hin. Tabellen 9 und 10 geben die Zusammensetzung der Kopräzipitate nach Lagerung während 4, 12, 24 und 48 Wochen wieder.



Fließmittel (v/v) :
Chloroform 9
Diethylamin 1

Rf = 0.69

Abb.11b: Chromatogramme von Carbopol (4), Dexchlorpheniramin (5) und Dexchlorpheniramin-Carbopol-Kopräzipitat (6).

Tab.9: Stabilität von Diphenhydramin im Kopräzipitat mit Carbopol 934 nach Lagerung.

Lagerung bei	Lagerzeit (Wochen)	Sollgehalt in %	Istgehalt	% vom Sollgehalt
25 °C	4	85.3	84.8	99.4
	12		85.0	99.6
	24		84.1	98.6
	48		84.9	99.5
37 °C	4	85.3	84.3	98.8
	12		84.4	98.9
	24		83.9	98.3
	48		84.6	99.1

Tab.10: Stabilität von Dexchlorpheniramin im Kopräzipitat mit Carbopol 934 nach Lagerung.

Lagerung bei	Lagerzeit (Wochen)	Sollgehalt in %	Istgehalt	% vom Sollgehalt
25 °C	4	72.3	71.5	98.9
	12		71.8	99.3
	24		71.3	98.6
	48		70.9	98.0
37 °C	4	72.3	71.4	98.7
	12		71.3	98.6
	24		71.1	98.3
	48		71.3	98.6

Die Ergebnisse zeigen sehr gute Stabilität beider Kopräzipitate.

Kapitel 2: Anwendung der DSC zur Voraussage von Inkompatibilitäten in Diphenhydramin- und Dexchlorpheniramintabletten.

2.1 Einleitung

Neuerdings gewinnt die Thermoanalyse immer größere Bedeutung für Studien an festen Arzneiformen. Aus wirtschaftlichen Gründen sollten Prüfungen auf mögliche Inkompatibilitäten von Wirkstoffen und Darreichungsformen so früh wie möglich durchgeführt werden. Mit der Differentialthermoanalyse es ist möglich, in kurzer Zeit ohne großen analytischen Aufwand Unverträglichkeiten vorauszusagen. Mehrere Autoren (26-32) haben die DTA- und DSC-Technik als ein Mittel zur Prüfung von Inkompatibilitätsproblemen zwischen mehreren Arzneistoffen und Hilfsstoffen verwendet. Die Stabilität einer Arzneiform hängt -neben anderen Faktoren- von der Verträglichkeit der aktiven Wirkstoffe mit den übrigen Bestandteilen ab. Im festen Zustand, wenn Inkompatibilitäten nicht sofort erkennbar sind, ist es notwendig, eine Stabilitätsprüfung durchzuführen, die gewöhnlich Wochen oder Monate dauert. Obwohl DSC weder in Bälde noch später die klasischen Stabilitätsprüfungen mit Langzeitversuchen ersetzen wird, liefert sie doch frühe Hinweise für Inkompatibilitäten und zeigt Wege zu einer erfolgreichen Formulierung.

In diesem Kapitel wurden Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat auf mögliche Inkompatibilitäten mit verschiedenen gebräuchlichen Hilfsstoffen in Tabletten geprüft.

2.2 Theorie

Unter den Begriff Thermoanalyse fallen alle jene Verfahren, bei denen physikalisch-chemische Eigenschaften von Stoffen in Abhängigkeit von der Temperatur beobachtet werden (3), u.a. auch DTA (Differential Thermal Analysis) und DSC (Differential Scanning Calorimetry).

Während man bei der DTA der Probe und der Vergleichssubstanz gleich viel Energie in Form von Wärme zuführt und die resultierende Temperaturdifferenz ΔT mißt, wird bei der Differentialkalorimetrie die Temperaturdifferenz auf Null gehalten und die Energiedifferenz gemessen. Probe und Vergleichssubstanz sind mit unabhängigen Zusatzheizungen versehen. Entsteht zwischen beiden Substanzen infolge einer endothermen oder exothermen Reaktion eine Temperaturdifferenz, so wird mit einer Zusatzheizung soviel elektrische Energie zugeführt, daß die Temperaturdifferenz gerade kompensiert wird. Die elektrische Energie, mit der die Probe oder Vergleichssubstanz zusätzlich aufgeheizt werden muß, entspricht der Reaktions- bzw. Umwandlungsenergie.

Unter Scanning[a)] versteht man bei Kalorimetern eine Betriebsart, bei der die Temperatur zeitlinear verändert wird.

a) to scan = abtasten, genau beobachten.

2.3 Beschreibung der Versuche

2.3.1 Materialien

Diphenhydraminhydrochlorid, Dexchlorpheniraminmaleat, Carbopol 934, Dextrose, Emcompress, α-Lactose, Avicel pH 102, Sugartab, Sta-Rx 1500.

2.3.2 Durchführung der Untersuchungen

DSC-Proben wurden von jeder Substanz und von Gemischen (1:1) von Diphenhydraminhydrochlorid bzw. Dexchlorpheniraminmaleat mit Hilfsstoffen in einer Schale verieben, abgewogen (3 mg bzw. 6 mg), und in einem Aluminium-Pfännchen eingekapselt. Diese Proben wurden in einer Argonatmosphäre bei 1.6 bar erhitzt. Die Thermogramme wurden mit einen Perkin-Elmer DSC-2 über einen Temperaturbereich von 30 °C bis 300 °C, bei konstanter Aufheizrate von 10 °C pro Minute, konstantem Empfindlichkeitsbereich 5 mcal pro Sekunde und konstantem Papiervorschub von 8 cm pro Minute erhalten.

Jede Probe wurde dreimal gemessen.

Die Fläche unter der DSC-Kurve wurde mit einem Planimeter ermittelt. Die Umwandlungsenergie wurde nach folgender Gleichung berechnet (33) :

$$\text{Umwandlungsenergie der Probe, } \Delta H_t = \frac{K \cdot R \cdot A \cdot 4{,}186}{W \cdot S}$$

ΔH_t = Umwandlungsenergie in Joules . Gramm^{-1}

K = Gerätekonstante (aus Eichung)

R = Empfindlichkeitsbereich in mcal . sec^{-1}

A = Peakfläche in cm^{2}

W = Probengewicht in mg

S = Schreiberpapiervorschub in cm . min^{-1}

2.4 Ergebnisse und Diskussion

2.4.1 Diphenhydraminhydrochlorid-Gemische

Die Abbildungen 12-15 zeigen die Thermogramme von Diphenhydraminhydrochlorid und den 4 Hilfsstoffen sowie von Mischungen im Verhältnis 1:1 von Diphenhydramin mit jedem einzelnen Hilfsstoff. Die Daten jedes Thermogramms sind in Tab. 11 abgebildet.

Tab.11: Werte der DSC mit 3 mg Einzelsubstanz und 6 mg der physikalischen Mischung (1:1) mit Diphenhydramin.

Thermogramm von	1. Umwandlung				2. Umwandlung[+]		
	Temper. bereich, °C	Peak-maxim.[x] °C	Umwandl. temper. °C	Umwandl. energie, $J.g^{-1}$	Temper. bereich, °C	Peak-maxim. °C	Umwandl. temper. °C
Diphenhydramin	164-183	174	170	128.96	Zersetzung ab 259 °C		
Carbopol 934	-	-	-	-	-	-	-
Diphen.-Carbopol	131-176	166	156	85.08	Zersetzung ab 288 °C		
Dextrose	173-196	189	184	124.44	231-252	234	232
Diphen.-Dextrose	98-181	135,141	127	127.71	Zersetzung ab 219 °C		
Emcompress	110-140	130	121	101.62	211-228	213	212
Diphen.-Emcompress	109-197	149,165	126	124.55	Zersetzung ab 267 °C		
α-Lactose	187-210	192	189	93.49	225-244	238	233
Diphen.-α-Lactose	128-167	153	139	122.42	Zersetzung ab 235 °C		

[x] für Diphenhydramin-Dextrose und Diphenhydramin-Emcompress die beiden ersten Peaks.

[+] repräsentiert in der Mischung den Zersetzungspunkt von Diphenhydramin.

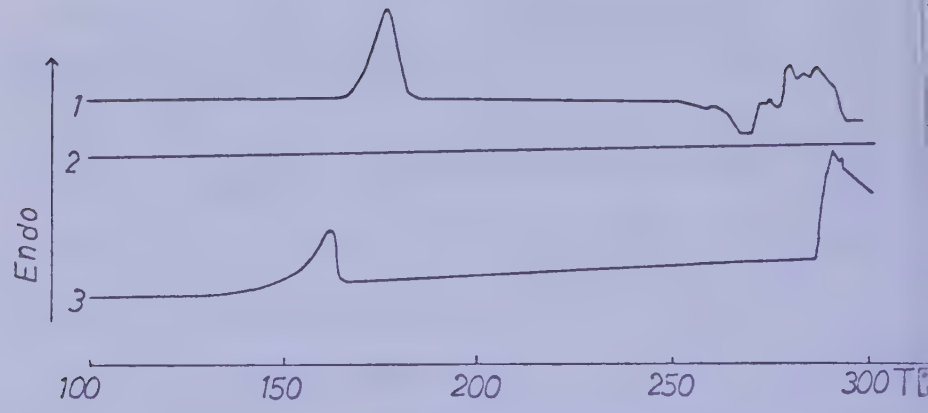


Abb.12: DSC-Thermogramme von Diphenhydraminhydrochlorid (1), Carbopol 934(2) und Diphenhydramin-Carbopol-Mischung(3

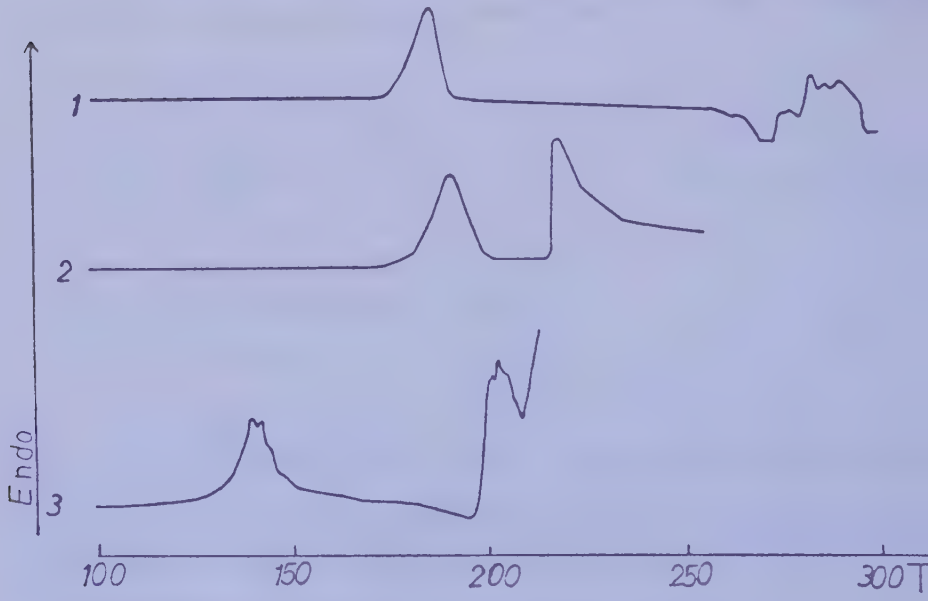


Abb.13: DSC-Thermogramme von Diphenhydraminhydrochlorid (1), Dextrose (2) und Diphenhydramin-Dextrose-Mischung (3).

Abb. 12 zeigt die Thermogramme von Diphenhydramin und Carbopol 934 einzeln und in Mischung. Das Thermogramm von Diphenhydramin enthält einen endothermen Peak, der auf einen Schmelzbeginn bei 170 °C mit einem Maximum bei 174 °C weist.
Diphenhydramin beginnt ab 259 °C, sich zu zersetzen.
Die Schmelzenergie von Diphenhydramin kann als Basis für die Bestimmung von Inkompatibilitäten genommen werden, weil eine DSC-Peakfläche ein genaues elektrisches Energiemaß ist, dessen Größe nicht von den thermischen Konstanten der Proben oder der Apparatur abhängt (34).
Das DSC-Thermogramm von Carbopol enthält erwartungsgemäß keinen Übergang, wie Kurve 2 in Abbildung 12 zeigt. Das DSC-Thermogramm einer Diphenhydramin-Carbopol-Mischung müßte also das charakteristische Verhalten von Diphenhydramin widerspiegeln, wenn keine Wechselwirkung zwischen beiden Substanzen bestünde. Die vorliegenden Daten, welche der Schmelzenergie von Diphenhydramin entsprechen, weisen auf eine mögliche physikalische Wechselwirkung zwischen beiden Substanzen bei höheren Temperaturen hin (siehe Kapitel 3).
Abb.13 gibt die DSC-Thermogramme von Diphenhydramin und Dextrose einzeln und als Mischung wieder. Der erste Peak von Dextrose hat ein Maximum bei 189 °C. Das Thermogramm der Mischung zeigt drei Peaks; die ersten zwei mit Maxima bei 135 °C und 141 °C entsprechen den ersten Peaks von Diphenhydramin und Dextrose. Die Schmelzenergie der beiden ersten Peaks der Mischung beträgt 127.71 J/g, was 50.4 % der Summe der Energien beider Substanzen ausmacht. Diese Abnahme der Umwandlungsenergie bei der Mischung kann auf partielle Wechselwirkung zwischen Diphenhydramin und

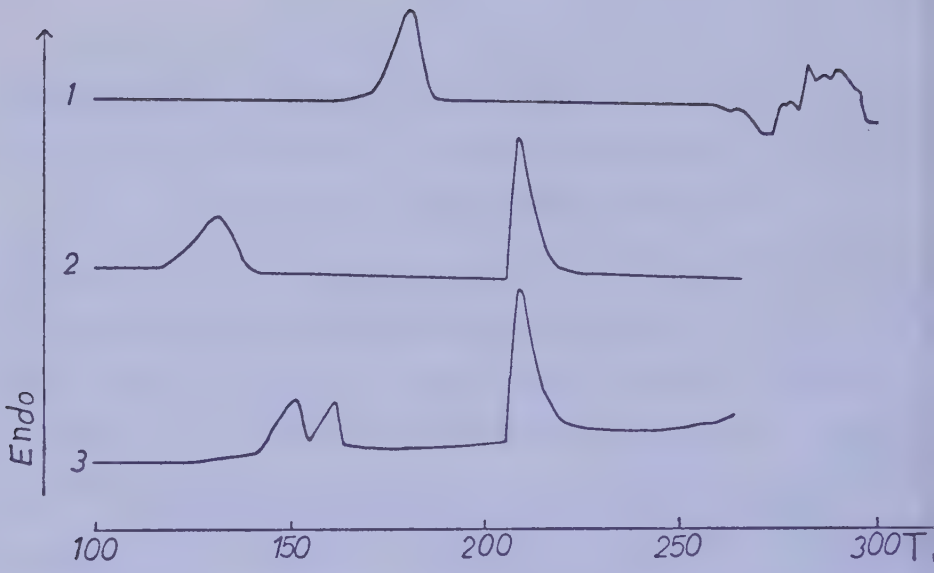


Abb.14: DSC-Thermogramme von Diphenhydraminhydrochlorid (1), Emcompress(2) und Diphenhydramin-Emcompress-Mischung(3).

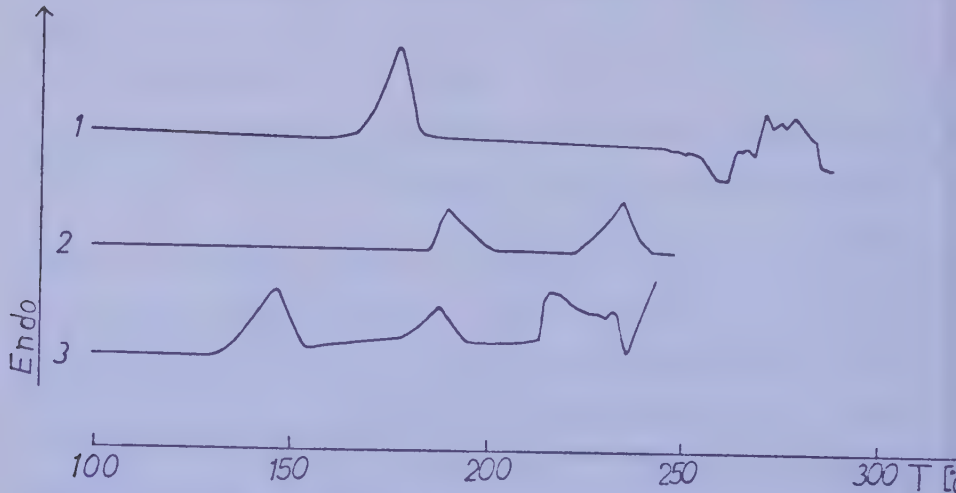


Abb.15: DSC-Thermogramme von Diphenhydraminhydrochlorid (1), α-Lactose (2) und Diphenhydramin-α-Lactose-Mischung (3).

Dextrose zurückgeführt werden,entsprechend der Maillard Reaktion. Duvall und and. (35) haben eine Bräunung zwischen Dextrose und tertiären Aminen nachgewiesen (bei Lagerungsstabilitäts-prüfungen).

Kurve 2 in Abb.14 zeigt das Thermogramm von Emcompress, das zwei Peaks aufweist, der erste mit einem Maximum von 130 °C,der zweite mit einem Maximum von 213 °C. Kurve 3 zeigt das Thermogramm der Mischung von Diphenhydramin und Emcompress, das dem Thermogramm der Diphenhydramin-Dextrose-Mischung ähnelt; drei Peaks, die ersten beiden haben bei 149 °C und 165 °C ein Maximum, ensprechen den ersten Peaks von Emcompress und Diphenhydramin. Deren Umwandlungsenergie beträgt 124.55 J/g, was 54.0 % der gesamten Energie beider Substanzen ist. Das weist auf mögliche chemische Inkompatibilität bei höheren Temperaturen hin (36).

Die Thermogramme von Diphenhydramin und α-Lactose in Kurve 3 von Abb.15 geben die Charakteristika beider Substanzen wieder. Die Peaks verschieben sich nach niedrigeren Temperaturen, wobei sie noch ähnlich geformt sind wie die der Reinsubstanzen. Die Umwandlungsenergie des ersten Peaks der Mischung beläuft sich auf 122.42 J/g, was 95.1 % der Energie des reinen Diphenhydramins entspricht. Das weist auf Kompatibilität zwischen beiden Substanzen unter diesen Bedingungen hin.

2.4.2 Dexchlorpheniraminmaleat-Gemische

Die Abbildungen 16-22 zeigen die Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat und den 7 Hilfsstoffen sowie von Mischungen im Verhältnis 1:1 von Dexchlorpheniramin mit jedem einzelnen Hilfsstoff. Die Daten jedes Thermogramms sind in Tab. 12 abgebildet.

Tab.12: Werte der DSC mit 3 mg Einzelsubstanz und 6 mg der physikalischen Mischung (1:1) mit Dexchlorpheniramin.

Thermogramm von	1. Umwandlung				2. Umwandlung+		
	Temper. bereich, °C	Peak-maxim. °C	Umwandl.temper. °C	Umwandl. energie, $J.g^{-1}$	Temper. bereich, °C	Peak-maxim. °C	Umwandl. temper. °C
Dexchlorpheniramin	110-127	117	114	96.51	222.5-228	223.5	223
Carbopol 934	-	-	-	-	-	-	-
Dexchlor.-Carbopol	65-102	89	73	51.67	178-196	181	179
Dextrose	173-196	189	184	124.44	231-252	234	232
Dexchlor.-Dextrose	95-122	114	105	84.58	196-238	211	199
Emcompress	110-140	130	121	101.62	211-228	213	212
Dexchlor.-Emcompress	96-121	110	108	83.57	201-224	203	202
Sugartab	168-191	182	172	83.82	232-247	234	233
Dexchlor.-Sugartab	101-129	117	110	96.22	-	-	-
α-Lactose	187-210	192	189	93.49	225-244	238	233
Dexchlor.-α-Lactose	97-129	115	109	91.28	162-200	190	172
Avicel pH 102	221-243	225	222	112.38	-	-	-
Dexchlor.-Avicel	77-111	101	86	92.53	224-238	226	225
Sta-Rx 1500	172-227	179	176	349.91	-	-	-
Dexchlor.-Sta-Rx	63-111	96	92	95.04	200-245	216	213

+repräsentiert in der Mischung den zweiten Peak von Dexchlorpheniramin.

Abbildung 16 zeigt die Thermogramme von Dexchlorpheniramin und Carbopol 934 einzeln und in Mischung.

Das Thermogramm von Dexchlorpheniramin enthält zwei endotherme Peaks. Der erste weist auf einen Schmelzbeginn bei 114 °C mit Maximum bei 117 °C. Der zweite besitzt ein Maximum bei 223.5 °C.

Die Schmelzenergie des ersten Übergangs von Dexchlorpheniramin wird als Basis für die Bestimmung von Inkompatibilitäten genommen (34).

Ähnlich wie bei der Diphenhydramin-Carbopol-Mischung ändert sich das Thermogramm der Dexchlorpheniramin-Carbopol-Mischung, was auf mögliche physikalische Wechselwirkung zwischen Dexchlorpheniramin und Carbopol 934 bei höheren Temperaturen hinweist (siehe Kapitel 3).

Abbildung 17 gibt die DSC-Thermogramme von Dextrose und Dexchlorpheniraminmaleat einzeln und als Mischung wieder. Das Thermogramm der Mischung zeigt drei gut ausgeprägte Peaks. Der erste Peak entspricht dem von Dexchlorpheniramin mit einer Energie von 84.58 J/g. Dieser Wert beträgt 87.6 % vom Mittel der Schmelzenergie von Dexchlorpheniramin. Diese Abnahme bei der Mischung kann auf partielle chemische Wechselwirkung zwischen Dextrose und Dexchlorpheniramin zurückgeführt werden (35).

Dies weist auf mögliche Inkompatibilität zwischen beiden bei höherer Temperatur hin.

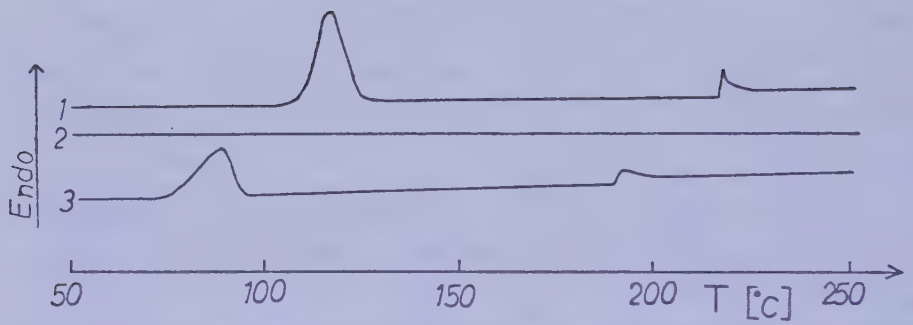


Abb.16: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), Carbopol 934 (2) und Dexchlorpheniramin-Carbopol-Mischung (3).

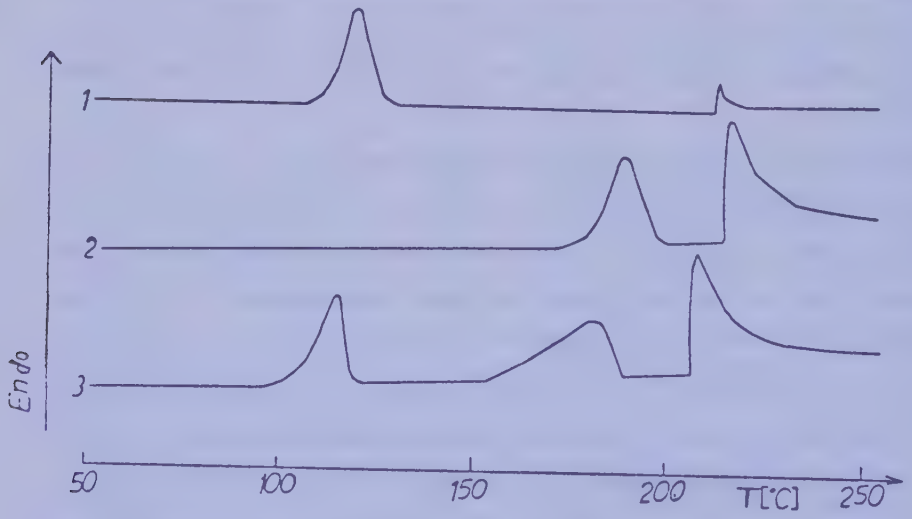


Abb.17: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), Dextrose (2) und Dexchlorpheniramin-Dextrose-Mischung (3).

Kurve 2 in Abb. 18 zeigt das Thermogramm von Emcompress, das zwei gut ausgeprägte Peaks aufweist, der erste mit einem Maximum von 130 °C, der zweite mit einem Maximum von 213 °C.

Kurve 3 in Abb. 18 zeigt das Thermogramm der Dexchlorpheniramin-Emcompress-Mischung, welches drei Peaks enthält. Der erste Peak entspricht dem ersten von Dexchlorpheniramin, der zweite Peak dem ersten von Emcompress und der dritte Peak dem zweiten Peak von beiden. Die Energieänderung vom ersten Peak beträgt 86.6 % der vom Dexchlorpheniramin, was auf mögliche chemische Inkompatibilität hinweist (36).

Kurve 3 in Abb. 19 zeigt das Thermogramm der Dexchlorpheniramin-Sugartab- Mischung. Es weist zwei gut geformte Peaks entsprechend den ersten Peaks der einzelnen Substanzen auf und einen deformierten Peak, der die Schmelzwärme vom Sugartab wiedergibt. Die erste Energieänderung beträgt 96.22 J/g, welche fast indentisch mit derjenigen des Dexchlorpheniramins ist. Das zeigt, daß Sugartab kompatibel als Vehikel ist in Formulierungen, die Dexchlorpheniramin enthalten.

Die Thermogramme von Diphenhydramin und α-Lactose in Kurve 3 von Abb. 20 geben die Charakteristika beider Substanzen wieder. Die Peaks verschieben sich nach niedrigeren Temperaturen, wobei sie noch ähnlich geformt sind wie die der Reinsubstanzen. Die Enthalpieänderung der Mischung beläuft sich auf 91.28 J/g, was auf keine Inkompatibilität unter diesen Bedingungen hinweist.

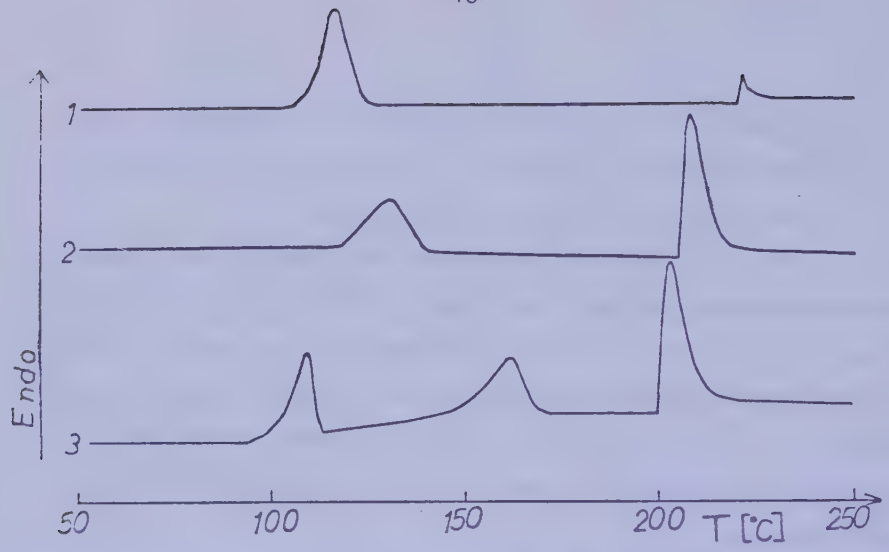


Abb.18: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), Emcompress (2) und Dexchlorpheniramin-Emcompress-Mischung (3).

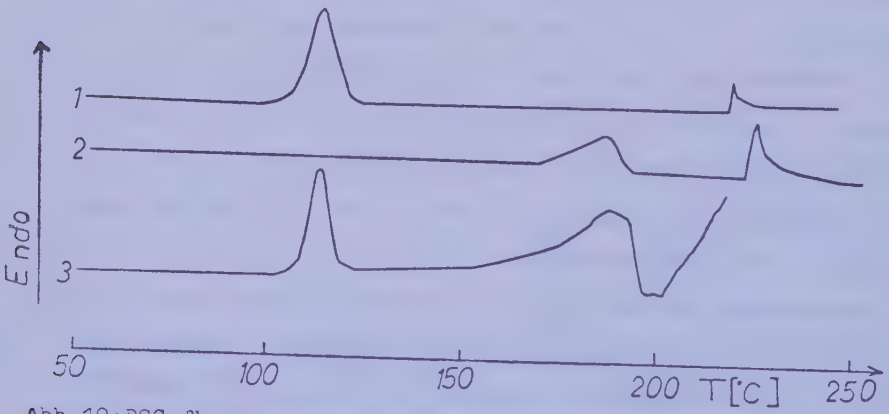


Abb.19: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), Sugartab (2) und Dexchlorpheniramin-Sugartab-Mischung (3).

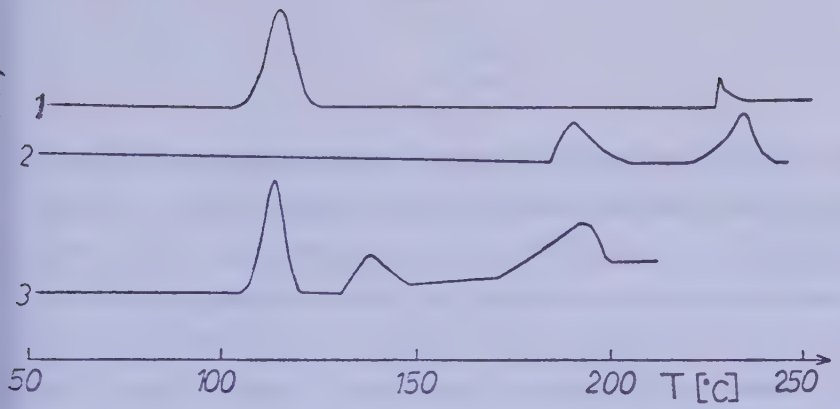


Abb.20: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), α-Lactose (2) und Dexchlorpheniramin-α-Lactose-Mischung (3).

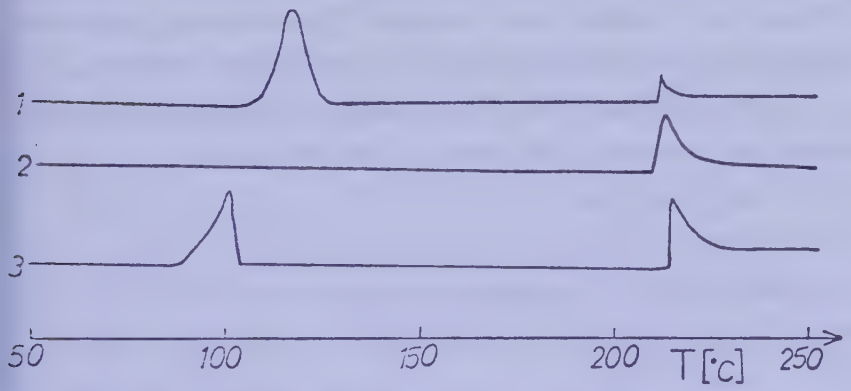


Abb.21: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), Avicel pH 102 (2) und Dexchlorpheniramin-Avicel-Mischung (3).

Kurve 3 in Abb. 21 zeigt das Thermogramm der Dexchlorpheniramin-Avicel-Mischung, welches zwei gut geformte Peaks zeigt. Der erste repräsentiert den ersten Peak von Dexchlorpheniramin mit einer niedrigeren Umwandlungstemperatur als Dexchlorpheniramin einzeln, jedoch wie Tab. 12 zeigt, identisch mit Dexchlorpheniramin. Der zweite Peak der Mischung zeigt den zweiten Peak von Dexchlorpheniramin und den ersten Peak von Avicel.

Kurve 2 in Abb. 22 zeigt das Thermogramm der Dexchlorpheniramin-Sta-Rx-Mischung, welche die gleichen Erscheinungen wie die Dexchlorpheniramin-Avicel-Mischung zeigt. Die Energieänderung ist 95.04 J/g, quantitativ ähnlich mit der von Dexchlorpheniramin; das deutet auf Kompatibilität unter diesen Bedingungen.

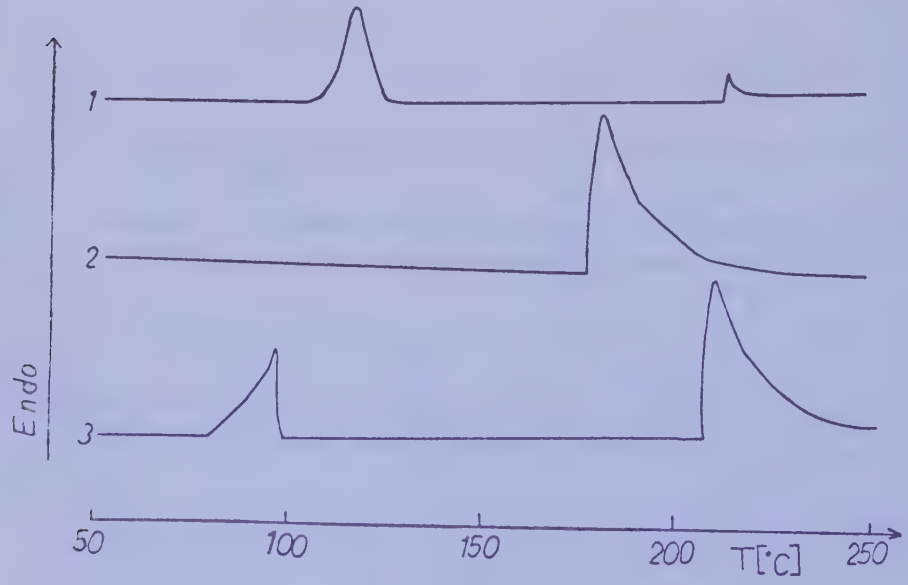


Abb.22: DSC-Thermogramme von Dexchlorpheniraminmaleat (1), Sta-Rx 1500 (2) und Dexchlorpheniramin-Sta-Rx-Mischung (3).

Kapitel 3: Schmelzvorgänge bei der Kompression von Carbopol 934 mit Diphenhydramin bzw. Dexchlorpheniramin.

3.1 Einleitung

Die Veränderungen, die während der technischen Verarbeitung der Substanzen auftreten, sind für die Behandlung von Stabilitätsfragen von entscheidender Bedeutung.
Untersuchungen (37) über die Energiebilanz bei der Tablettenkompression haben gezeigt, daß ein Teil der auf die Substanzen übertragenen mechanischen Energie in Wärme umgewandelt wird.
Für die Bestimmung dieser thermischen Energie wurden verschiedene Methoden angewandt (38-42). Dabei wurden Temperaturanstiege der Tabletten zwischen 5 K und 30 K festgestellt. Über die integrale Temperaturzunahme kann theoretisch auf das Vorhandensein lokaler Schmelzzonen an der Oberfläche der Tabletten geschlossen werden.
Mehrere Autoren (43-47) untersuchten den Einfluß der Tablettenkompression auf das Verhalten polymorpher Arzneistoffe, wobei eine beträchtliche Wirkungsänderung erfolgen kann.
Junginger (4) beobachtete Racemathildung beim Verpressen gleicher Teile der Ephedrin-Enantiomere.
In diesem Kapitel sollte am Beispiel von Carbopol 934 mit Diphenhydraminhydrochlorid bzw. Dexchlorpheniraminmaleat geprüft werden, in welchem Umfang Schmelzprozesse während der Kompression auftreten und ob damit eine Veränderung der Auflösegeschwindigkeit der Arzneistoffe verbunden sein kann.

3.2 Beschreibung der Versuche

3.2.1 Substanzen

Diphenhydraminhydrochlorid, Dexchlorpheniraminmaleat, Carbopol 934.

3.2.2 Durchführung der Untersuchungen

A. Herstellung der Preßlinge

Diphenhydraminhydrochlorid bzw. Dexchlorpheniraminmaleat und Carbopol 934 wurden im Verhältnis 1:1 auf einer instrumentierten Exzenterpresse mit einem Oberstempeldruck von 6 kN zu Preßlingen von 150 mg (Diphenhydramin) bzw. 75 mg (Dexchlorpheniramin) verpreßt; Als Stempel wurden Planstempel mit Facetten benutzt (8 mm für Diphenhydramin- und 6 mm für Dexchlorpheniramin-Gemische).

B. Schmelzprodukte

Eine Mischung, ebenfalls im Verhältnis 1:1, wurde in einem DTA-Gerät geschmolzen und die erkaltete Schmelze in einem Mörser zerieben und durch ein 100 µm Sieb passiert.

C. Röntgenstrahl-Analyse

Proben von den Preßlingen, (sowohl von der Oberfläche als auch von der ganzen Tablette), vom Schmelzprodukt und von einer

physikalischen Mischung beider Komponenten wurden röntgendiffraktometrisch mit CuKa -Strahlung und Ni-Filter untersucht und verglichen. Zählrohrblende : 1°, Aperturblende : 0.1°.

D. IR-Analyse

Von den reinen Arzneistoffen, Carbopol 934 und von ihren Schmelzprodukten wurden mittels KBr-Preßlingen IR-Spektren aufgenommen.

E. DC

Die Schmelzprodukte wurden in einer Phosphatpuffer-Lösung pH 6.8 unter Erwärmen und ständigem Rühren aufgelöst und auf Kieselgel-Dünnschichten aufgetragen. Die reinen Arzneistoffe dienten als Vergleich; als Fließmittel diente Chloroform-Diethylamin-Lösung (9:1) und zur Sichtbarmachung Dragendorffs-Reagens.

F. Auflösegeschwindigkeit

Zur Auflösungsprüfung wurde ein 600 ml Becherglas benutzt, das 500 ml Phosphatpuffer pH 6.8 enthielt und im Wasserbad auf 37 °C thermostatiert war. Gerührt wurde mit einem Glasrührer bei konstanter Geschwindigkeit von 100 Umdrehungen pro Minute. Gleiche Mengen (500 mg) von den Schmelzprodukten und den Preßlingen (100 µm) wurden geprüft und mit äquivalenten Mengen der reinen Substanzen verglichen. Proben wurden in bestimmten Zeitabständen entnommen und spektrophotometrisch auf Arzneistoffgehalt untersucht.

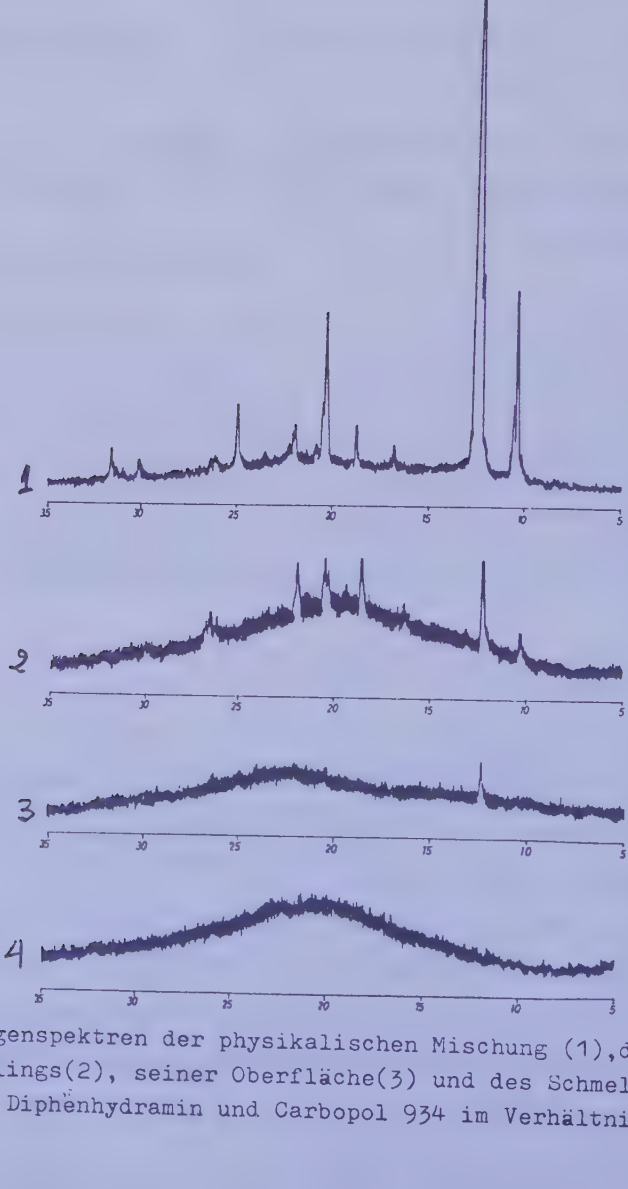


Abb.23:Röntgenspektren der physikalischen Mischung (1),des ganze
Preßlings(2), seiner Oberfläche(3) und des Schmelzprodukt
(4). Diphenhydramin und Carbopol 934 im Verhältnis 1:1.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

Abbildungen 23 und 24 zeigen die Röntgenspektren der physikalischen Mischungen (Kurve 1), der ganzen Preßlinge (Kurve 2), ihrer Oberflächen (Kurve 3) und der Schmelzprodukte (Kurve 4); Das Verhältnis von Carbopol zu Diphenhydramin bzw. Dexchlorpheniramin war 1:1. Die Röntgenspektren der Preßlinge (Kurve 2) zeigen einen größeren amorphen Untergrund als die physikalischen Mischungen (Kurve 1). Kurve 3 der Oberflächen ähnelt der Kurve 4 der Schmelzprodukte. Das spricht für eine Wechselwirkung zwischen Carbopol und den beiden Arzneistoffen bei der Kompression. Diese Wechselwirkung ist auf die bei der Kompression auftretenden hohen Temperaturen zurückzuführen. Durch die kurze Kompressionsdauer treten diese Temperaturen allgemein nicht in der gesamten Tablette, sondern nur auf dünnen Schichten der Tablettenoberflächen auf und sind viel höher als die resultierende integrale Temperatur der ganzen Tablette (48).

Die Oberfläche der Tabletten ist spiegelglatt. Offenbar entsteht so viel Wärme, daß die Kristalle an der Tablettenoberfläche in beträchtlichen Ausmaß schmelzen und nach Abkühlung einen Film bilden. Gut zu beobachten war dies auch an der Bruchfläche der Tabletten; während an der Oberfläche praktisch keine Poren vorkamen, nahm ihre Zahl nach innen immer mehr zu. Diese verbreitete Erscheinung ist auch literaturbekannt (49).

Die Kurven 3 in Abb. 23 und 24 zeigen, daß bei Dexchlorpheniramin das Ausmaß des Schmelzens an der Tablettenoberfläche größer ist

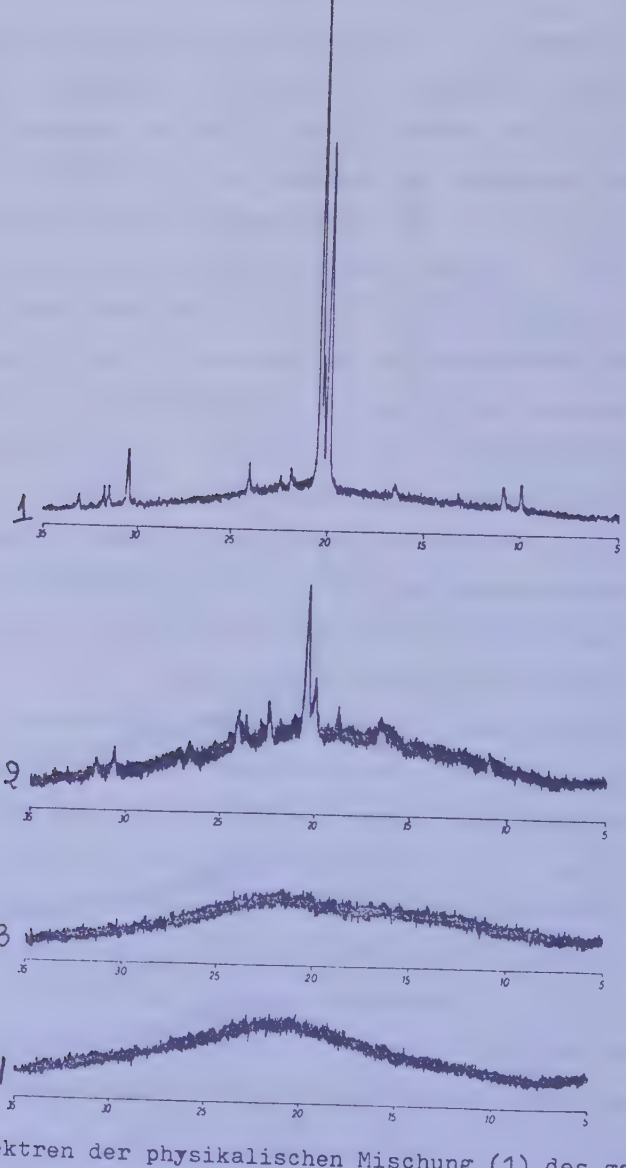


Abb.24:Röntgenspektren der physikalischen Mischung (1),des ganze
Preßlings(2),seiner Oberfläche(3) und des Schmelzprodukte
(4). Dexchlorpheniramin und Carbopol 934 im Verhältnis 1:

als bei Diphenhydramin.

Das ist mit den unterschiedlichen Schmelztemperaturen der reinen Arzneistoffe (Diphenhydramin, Schmelzpunkt 174 °C, Dexchlorpheniramin, Schmelzpunkt 115 °C) zu erklären.

Die IR-Spektren der Schmelzprodukte in Abb. 25 und 26 zeigen keine neuen Absorptionbanden (im Vergleich mit den reinen Substanzen, siehe Kapitel 1), die auf eine chemische Veränderung hindeuten würden. Das bedeutet, daß hier eine physikalische Wechselwirkung vorliegt und keine chemische Reaktion stattfindet. Die Röntgen- und IR-Untersuchungen lassen vermuten, daß Adsorption der geschmolzenen Arzneistoffe an die Partikel des Carbopols erfolgt, was Rekristallisation der Arzneistoffe verhindert. Die intermolekularen Bindungskräfte sind hierbei Van-der-Waals-Kräfte.

DC-Untersuchungen mit reinen Arzneistoffen und Schmelzprodukten zeigen ein unverändertes Vorliegen der Arzneistoffe im Schmelzprodukt. Abb. 27 und 28 zeigen eine Verlangsamung der Freigabe der Arzneistoffe aus den Preßlingen und den Schmelzprodukten im Vergleich zu den reinen Substanzen. Die Freisetzungsraten der beiden Arzneistoffe aus Preßlingen und Schmelzprodukten stimmen überein. Die Auflösung erfolgt durch die Einwirkung der Ionen des Auflösungsmediums und der Temperatur (50). Das bewirkt Kompensation der Bindungskräfte und damit Desorption der Arzneistoffe vom Carbopol.

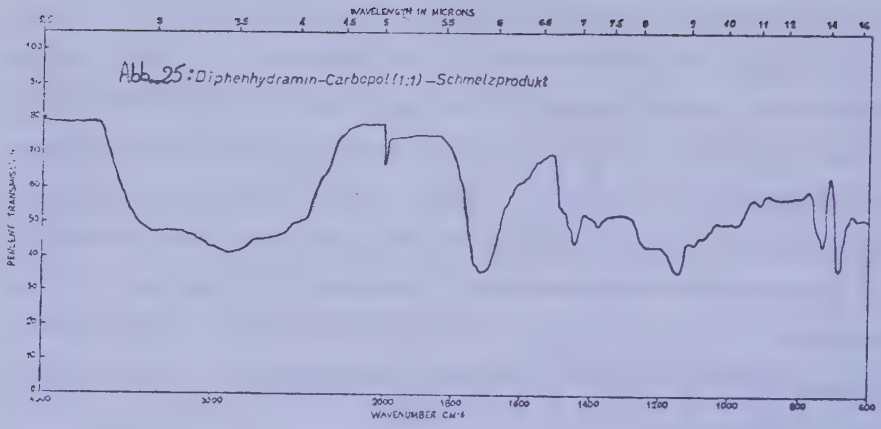


Abb. 25: Diphenhydramin-Carbopol (1:1) – Schmelzprodukt

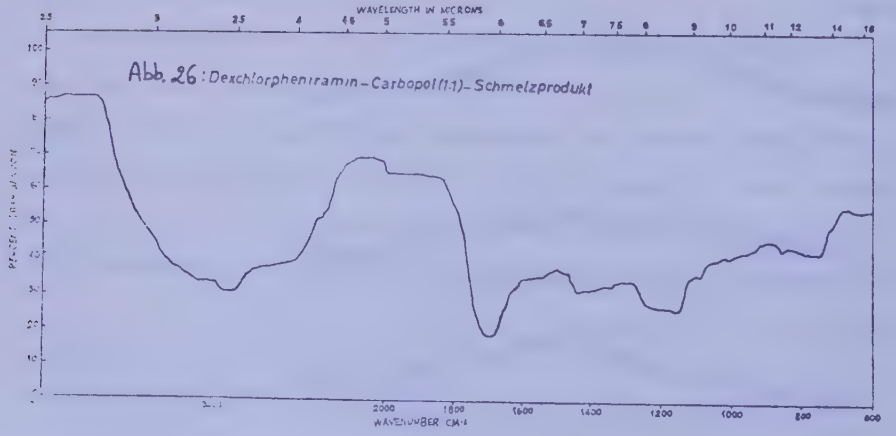


Abb. 26: Dexchlorphenıramin – Carbopol (1:1) – Schmelzprodukt

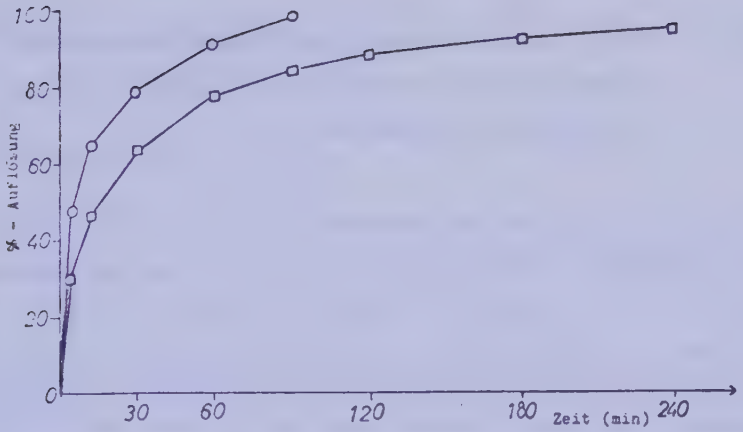


Abb.27: Freisetzung des Diphenhydramins aus dem Preßling (o) und aus dem Schmelzprodukt (□).

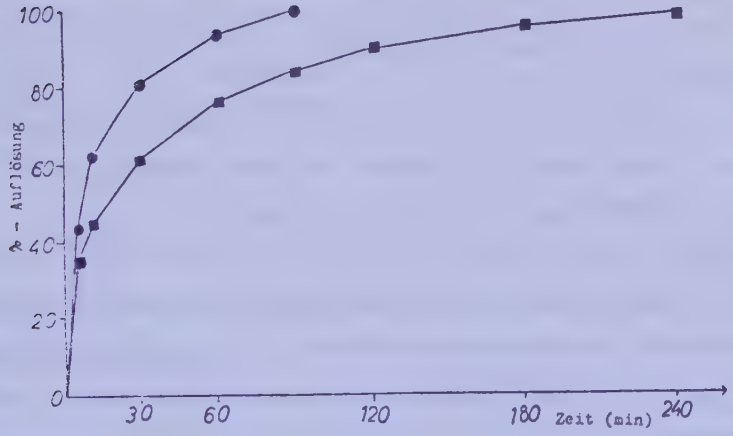


Abb.28: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus dem Preßling (●) und aus dem Schmelzprodukt (■).

Kapitel 4: Protrahierte Wirkung direktverpreßter Tabletten der beiden Antihistamine Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat.

4.1 Einleitung

Die Anwendung von Hydrokolloiden zur Verzögerung der Freisetzung verschiedener Arzneistoffe ist heute sehr verbreitet. Mehrere Arbeiten über die Inkorporierung von Arzneistoffen in hydrophile Cellulosederivate, um Tabletten mit protrahierter Wirkung zu erhalten, wurden veröffentlicht (51-58).

Secard (59) stellte einige Methoden vor, mit welchen unter Anwendung von Carbopol die Auflösung von Arzneistoffen beeinflußt werden kann. Baun und Walker (60) und Perotti (61), berichteten über den Einfluß niedriger bzw. hoher Carbopol-Konzentrationen auf die Freisetzung von Arzneistoffen unter Anwendung der klassischen Methoden der Tablettenherstellung.

In diesem Kapitel wurde der Einfluß von niedrigen Carbopol-Konzentrationen auf die Freisetzung der beiden Antihistamine untersucht. In den durch Direktverpressen hergestellten Tabletten wurde ebenfalls der Einfluß verschiedener Hilfsstoffe geprüft. Die angewendeten Hifsstoffe wurden auf grund der Ergebnisse des zweiten Kapitels ausgewählt.

4.2 Beschreibung der Versuche

4.2.1 Materialien

In den Tabletten mit Diphenhydraminhydrochlorid bzw. Dexchlorpheniraminmaleat wurden folgende Hilfsstoffe eingesetzt: Elcema G 250, Anhydrous Lactose, Sugartab, Avicel pH 102. Jeder Rezeptur wurden 2% Magnesiumstearat als Schmiermittel zugesetzt. Als Hydrokolloid wurde Carbopol 934 in verschiedenen Konzentrationen verwendet.

4.2.2 Herstellung der Tabletten

Alle Tabletten in diesem Kapitel wurden durch Direktverpressen in einer instrumentierten Exzenterpresse hergestellt.
Die entwickelten Rezepturen werden in den Tabellen 13 und 14 gezeigt.

A. Vorbereitung des Pulvergemisches

Zuerst wurden die einzelnen Komponenten der Rezeptur gewogen. Anschließend wurden sie im Turbula-Mischer 10 min lang gemischt.

B. Pressen

Die Spitzenwerte der Oberstempelkraft wurden registriert. Als Stempel wurden Planstempel mit Facetten, 8 mm für Diphenhydramin-

Tab.13: Zusammensetzung der Diphenhydramin-Tabletten (150 mg).

	Prozentualer Anteil von Carbopol 934				
	0.0	2.5	5.0	7.5	10.0
Diphenhydramin	73.5	73.5	73.5	73.5	73.5
Hilfsstoff	73.5	69.8	66.0	62.3	58.5
Carbopol 934	0	3.7	7.5	11.2	15.0
Magnesiumstearat (2%)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

Tab.14: Zusammensetzung der Dexchlorpheniramin-Tabletten (74.5 mg)

	Prozentualer Anteil von Carbopol 934				
	0.0	1.25	2.5	3.75	5.0
Dexchlorpheniramin	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3
Hilfsstoff	65.7	64.8	63.8	62.9	62.0
Carbopol 934	0	0.9	1.9	2.8	3.7
Magnesiumstearat (2%)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

Tabletten, 6 mm für Dexchlorpheniramin-Tabletten benutzt.

4.2.3 Prüfung der physikalischen Eigenschaften der Tabletten

A. Gewichtsabweichung

Von jeder Charge wurden 20 Tabletten zufällig ausgewählt, gewogen, und der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient ermittelt.

B. Dicke

Die Dicke wurde mit 10 Tabletten von jeder Charge mit einer Mikrometerschraube bestimmt; Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient wurden berechnet.

C. Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit wurde mit 10 Tabletten mit dem Heberlein-Tester ermittelt; Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient wurden errechnet.

D. Abriebfestigkeit

Hier wurde der Roche-Friabilator benutzt; 20 Tabletten wurden bei 27 U/min und 5 min Prüfdauer eingesetzt. Ihr Abrieb in % wurde berechnet.

E. Zerfallszeit

Die Zerfallszeit von 6 Tabletten wurde mit dem USP XX-Zerfallstester (mit Disk) bestimmt. Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient wurden ermittelt.

F. Wasserabsorption

Die Wasserabsorption von 6 Tabletten von jeder Charge wurde mit der Enslin-Apparatur ermittelt und der Mittelwert wurde berechnet.

G. Lösegeschwindigkeit

Für diesen Zweck wurde die Paddle-Apparatur nach USP (Apparatus 2) mit 500 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 bzw. 0.1 N HCl pH 1.2 bei 60 U/min und 37 °C benutzt. Für die Bestimmung der Arzneistoffreigabe aus den Tabletten wurden 5 ml Probelösung für Diphenhydramin-Tabletten und 1 ml für Dexchlorpheniramin-Tabletten in geeigneten Zeitintervallen mit einer Spritze, die mit Watte lose verstopft war, entnommen. Die Probe wurde in geeigneter Weise mit 0.1 N-Schwefelsäure auf 10 ml verdünnt und für die weitere spektrophotometrische Bestimmung der Arzneistoffe benutzt; Gemessen wurden Diphenhydraminhydrochlorid bei 258 nm, Dexchlorpheniramin bei 264 nm.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Physikalische Eigenschaften der Tabletten

A. Gleichförmigkeit der Oberstempelkraft,des Gewichts und der Dicke

Die Mittelwerte und die Variationskoeffizienten der Oberstempelkräfte, Tablettengewichte und der Tablettendicken, für jeden Hilfsstoff bei den verschiedenen Carbopol-Konzentrationen, wurden ermittelt und in den Tabellen 15 und 16 dargestellt. Die Tablettenformulierungen erfüllten einen Grenzwert der Gewichtsvariationskoeffizienten von 2.5 %, wie bei Pietra und Setnikar (62) gefordert wurde.

Bolhuis und Lerk (63) wiesen darauf hin, daß die Variationskoeffizienten der Oberstempelkräfte und der Tablettengewichte das Fließverhalten des Materials während des Preßvorganges ausdrücken. Die zunehmenden Werte der Variationskoeffizienten der Gewichte bei erhöhten Carbopol-Konzentrationen sind auf die schlechten Fließeigenschaften des Carbopols zurückzuführen. Die Variationskoeffizienten der Oberstempelkräfte bestätigen diesen Einfluß des Carbopols auf die Fließeigenschaften auch.

Unter Verwendung verschiedener Hilfsstoffe wurden keine beträchtlichen Unterschiede der Gleichförmigkeit der Oberstempelkräfte, der Gewichte und der Dicken festgestellt.

Auch Avicel zeigt keinen schlechten Einfluß auf die

Tab.15: Mittelwerte und Variationskoeffizienten von Oberstempelkraft, Gewicht und Dicke der Diphenhydramin-Tabletten.

Hilfsstoff	Carbopol Konzent. % W/W	Oberstempelkraft (kN) Mittelwert	V.K.%	Gewicht (mg) Mittelwert	V.K.%	Dicke (mm) Mittelwert	V.K.%
Elcema G 250	0	5.4	6.87	152.7	0.89	2.65	1.44
	2.5	5.6	6.94	156.6	0.97	2.70	1.11
	5.0	5.2	7.42	153.9	1.33	2.64	1.57
	7.5	5.7	7.61	161.6	1.67	2.73	1.76
	10.0	5.2	7.91	152.4	2.09	2.58	1.80
Anhydrous Lactose	0	5.3	3.04	149.6	0.94	2.53	1.56
	2.5	5.1	3.36	148.7	1.03	2.52	1.37
	5.0	5.2	4.95	144.9	1.35	2.46	2.31
	7.5	4.9	6.14	148.5	1.75	2.53	2.40
	10.0	5.0	8.92	150.9	2.23	2.55	3.02
Sugartab	0	5.1	2.69	152.4	1.01	2.55	1.06
	2.5	4.9	5.37	150.1	1.23	2.53	2.05
	5.0	5.1	6.59	146.8	1.41	2.46	1.93
	7.5	5.0	7.18	147.9	1.87	2.48	2.51
	10.0	5.3	8.95	148.8	2.34	2.51	2.39
Avicel pH 102	0	5.2	5.55	150.2	1.30	2.55	1.80
	2.5	5.3	4.84	148.4	1.44	2.52	2.48
	5.0	5.1	5.97	147.1	1.68	2.50	3.31
	7.5	4.9	7.81	148.2	1.94	2.53	3.13
	10.0	4.8	9.09	149.4	2.46	2.56	3.11

b.16:Mittelwerte und Variationskoeffizienten von Oberstempelkraft, Gewicht und Dicke der Dexchlorpheniramin-Tabletten.

lfsstoff	Carbopol Konzent. % W/W	Oberstempelkraft (kN) Mittel-wert	V.K.%	Gewicht (mg) Mittel-wert	V.K.%	Dicke (mm) Mittel-wert	V.K.%
	0	5.3	4.54	75.6	1.08	2.14	1.39
cema 250	1.25	5.1	4.93	75.2	1.29	2.12	1.57
	2.5	5.2	5.09	76.0	1.69	2.16	1.83
	3.75	5.1	5.19	74.7	1.88	2.11	1.75
	5.0	5.3	6.07	75.1	2.03	2.12	2.10
	0	5.3	1.80	74.6	1.04	1.86	1.05
hydrous ctose	1.25	5.1	1.89	74.7	1.12	1.86	1.56
	2.5	5.3	3.65	74.0	1.42	1.85	1.71
	3.75	5.1	3.78	74.8	1.89	1.87	1.97
	5.0	5.3	4.71	75.1	1.91	1.88	2.11
	0	5.1	4.85	75.1	1.11	1.89	1.93
gartab	1.25	5.2	5.15	74.8	1.34	1.88	2.31
	2.5	5.3	5.97	74.7	1.75	1.87	1.74
	3.75	5.2	6.05	74.9	1.93	1.88	2.61
	5.0	5.3	6.22	75.5	2.21	1.93	1.83
	0	5.3	1.34	74.9	0.51	1.99	1.06
	1.25	5.1	3.73	74.6	0.82	1.97	1.29
icel 102	2.5	5.1	3.80	74.8	0.89	1.98	0.93
	3.75	5.3	4.10	74.5	1.31	1.97	1.98
	5.0	5.2	4.25	74.8	1.67	1.99	1.61

Fließeigenschaften im Gegensatz zu den Befunden anderer Autoren (63-64).

Im allgemeinen zeigen die Dexchlorpheniramin-Tabletten bessere Gewichtsgleichförmigkeit als die Diphenhydramin-Tabletten, weil bei den ersteren ein höherer Hilfsstoffanteil (Dexchlorpheniramin-Tabletten 9 Teile Hilfsstoff : 1 Teil Arzneistoff, Diphenhydramin-Tabletten 1 Teil Hilfsstoff : 1 Teil Arzneistoff) verwendet wurde. Das hängt wahrscheinlich zusammen mit einer Verbesserung des Fließverhaltens der Tablettenmischung als Folge kompletter Füllung der Matrizen, wie auch Sakr beobachtete (65). Die Dicke nahm nur gering bei zunehmenden Carbopol-Konzentrationen zu. Es wurde gefunden, daß die Variationskoeffizienten der Tablettendicken parallel mit denen der Gewichte gehen. Das ist in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten (66,67).

B. Bruchfestigkeit

Die Mittelwerte und die Variationskoeffizienten der Bruchfestigkeit von jeder Charge wurden ermittelt und die Resultate in den Tabellen 17 und 18 aufgeführt. Die Rezepturen ohne Carbopol zeigen eine schlechte Festigkeit. Mit Zunahme der Carbopol-Konzentrationen wurden bei allen Chargen härtere Tabletten erhalten, was auf die guten Bindeeigenschaften des Carbopols hinweist (68). Bei beiden Arzneistoff-Tabletten produzierte Avicel die härteren Tabletten, während mit Sugartab

Tab.17: Physikalische Eigenschaften der Diphenhydramin-Tabletten.

Hilfsstoff	Carbopol Konzent. % W/W	Bruchfestigkeit (kp) Mittelwert	V.K.%	Friabilität (%)	VBF	Zerfallszeit (min) Mittelwert	V.K.%
Elcema G 250	0	1.4	8.36	3.85	0.36	5.66	6.52
	2.5	2.1	11.71	1.31	1.60	12.51	8.61
	5.0	4.3	7.62	0.47	9.15	19.62	9.79
	7.5	6.7	4.74	0.33	20.30	112.71	27.78
	10.0	7.9	23.18	0.29	27.24	120	-
Anhydrous Lactose	0	0.8	7.62	100.0	0.01	2.17	8.91
	2.5	1.2	9.12	23.46	0.05	120	-
	5.0	1.6	12.31	13.91	0.11	120	-
	7.5	2.9	16.92	1.35	2.15	120	-
	10.0	4.6	23.71	0.69	6.67	120	-
Sugartab	0	0.5	8.71	36.58	0.01	1.83	3.87
	2.5	1.1	10.31	33.40	0.03	120	-
	5.0	1.6	12.31	13.91	0.11	120	-
	7.5	2.1	11.55	0.86	2.44	120	-
	10.0	2.9	25.06	0.61	4.75	120	-
Avicel pH 102	0	1.6	5.39	0.79	2.02	5.67	7.91
	2.5	3.8	6.67	0.35	10.85	13.08	8.57
	5.0	6.1	4.41	0.14	43.57	18.33	13.71
	7.5	7.1	24.52	0.13	54.61	62.12	19.82
	10.0	7.9	37.92	0.09	87.78	120	-

Tab.16: Physikalische Eigenschaften der Dexchlorpheniramin-Tabletten.

Hilfsstoff	Carbopol Konzent. % W/W	Bruchfestigkeit (kp) Mittelwert	Bruchfestigkeit (kp) V.K.%	Friabilität (%)	VBF	Zerfallszeit (min) Mittelwert	Zerfallszeit (min) V.K.
Elcema G 250	0	0.4	15.30	2.71	0.15	0.12	5.17
	1.25	1.4	12.70	1.14	1.23	0.43	7.81
	2.5	3.0	4.42	0.32	9.37	2.83	7.17
	3.75	4.7	7.06	0.07	67.14	7.11	8.91
	5.0	6.1	11.27	0.03	203.33	12.52	9.27
Anhydrous Lactose	0	1.5	12.28	0.25	6.00	6.07	4.58
	1.25	3.2	8.33	0.11	29.09	13.23	7.32
	2.5	4.3	17.18	0.07	61.43	89.17	27.19
	3.75	6.3	23.70	0.03	210.00	120	-
	5.0	8.1	29.80	0.02	405.00	120	-
Sugartab	0	1.9	7.89	0.26	7.31	2.15	3.99
	1.25	2.2	8.50	0.13	16.92	4.12	9.78
	2.5	2.9	12.12	0.08	36.25	25.72	19.97
	3.75	3.6	6.91	0.06	60.00	58.11	21.23
	5.0	3.9	14.12	0.03	130.00	120	-
Avicel pH 102	0	5.9	6.40	0.14	42.14	11.50	7.11
	1.25	7.6	15.74	0.09	84.44	14.92	5.91
	2.5	8.5	13.12	0.05	170.00	15.53	13.27
	3.75	10.1	20.73	0.03	336.67	16.15	15.92
	5.0	10.6	23.39	0.01	1060.00	17.81	19.63

und Lactose weniger harte Tabletten erhalten wurden.

C. Friabilität

Den Einfluß der Hilfsstoffe auf die Friabilität zeigen die Tab. 17 und 18.
Eine Friabilität weniger als 1 % ist als gut zu betrachten (69). Bei Diphenhydramin-Tabletten schneiden Lactose und Sugartab am schlechtesten ab, Avicel und Elcema am besten.
Bei Dexchlorpheniramin-Tabletten ergaben die verschiedenen Rezepturen einen Friabilitäts-Wert Null. Nur bei Tabletten mit Elcema ohne und mit 1.25 % Carbopol war die Friabilität über 1 %. Der Unterschied in der Friabilität bei den beiden Arzneistoff-Tabletten ist auf die unterschiedlichen Hilfsstoffmengen in den Tabletten zurückzuführen.

D. Verhältnis Bruchfestigkeit/Friabilität (VBF)

Die mechanische Festigkeit von Tabletten wird besser ausgedrückt durch die Kombination der Bruchfestigkeits- und Friabilitäts-Werte zu einem Wert, dem VBF-Wert (70). Avicel hat sich als bester Hilfsstoff erwiesen. Er führt im Vergleich mit den anderen Hilfsstoffen zu Tabletten mit den geeignetsten mechanischen Eigenschaften. Dafür verantwortlich ist die faserige Struktur der Cellulose-Mikrokristalle. Nogami und and. (71) erwähnten, daß während des Pressens von Tabletten, die viel Avicel enthielten, plastische Deformation eher in Frage kommt als elastische. Die

Scherwirkung verursacht eine Zunahme der Kontaktoberfläche zwischen Avicel und den anderen Komponenten; dabei wird eine dichtere Struktur gebildet. Die Bindungskräfte sind Wasserstoffbrücken (72).
Bei Diphenhydramin-Tabletten ergibt sich folgende Reihe nach abnehmender Festigkeit : Avicel > Elcema > Lactose > Sugartab und bei den Dexchlorpheniramin-Tabletten folgende : Avicel > Lactose > Sugartab > Elcema.
Das unterschiedliche Verhalten von Elcema in den beiden Arzneistoff-Tabletten zeigt, daß Elcema in höheren Konzentrationen hier nicht geeignet zum Direkttablettieren ist.

E. Zerfallszeit

Mittelwerte und Variationskoeffizienten der Zerfallszeit wurden berechnet (siehe Tab.17 und 18). Mit höheren Carbopol-Konzentrationen nimmt die Zerfallszeit bei allen Tabletten zu. Durch die Quellung des Carbopols im Zerfallsmilieu werden die Poren an der Tablettenoberfläche verschlossen und somit der Zerfall verzögert.
Bei den Tabletten mit Lactose und Sugartab bilden sich mit dem Wasser hochviskose Lösungen, die ebenfalls zu einem Verschließen der Poren führen. Avicel dagegen beschleunigt die Wasserpenetration infolge des Wasserstoffbrückenzusammenbruchs und der daraus folgenden Erweiterung der Poren; dies führt zu niedrigeren Zerfallszeiten. Das bestätigt die Befunde anderer (73), die Avicel als Zerfallsmittel in höheren Konzentrationen vorgeschlagen hatten.

F. Flüssigkeitsabsorption

F.1 Theorie

Die Durchlässigkeitsraten einer Flüssigkeit in eine poröse Form ist abhängig von dem Gleichgewicht zwischen dem kapillaren Druck und der ihm entgegengesetzten viskosen Kraft und wird durch folgende Formel ausgedrückt (74,75) :

$$L^2 = \frac{2m \cdot y \cdot \cos\theta \cdot t}{k_o \cdot \eta}$$

L = die Penetrationslänge zu der Zeit t

m = der Porenradius

y = die Oberflächenspannung der Flüssigkeit

θ = der Kontaktwinkel zwischen der Flüssigkeit und der Festform

η = die Viskosität der Flüssigkeit

k_o = eine Konstante, abhängig von der Porenform

Wenn die ganze Querschnittsfläche der Poren nicht mit der Länge variiert, wird das Volumen der Flüssigkeit, das von der Tablette aufgenommen wird, proportional zur Eindringtiefe sein. Deshalb ist das Verhältnis zwischen dem Quadrat der Volumenaufnahme und der Zeit linear (76).

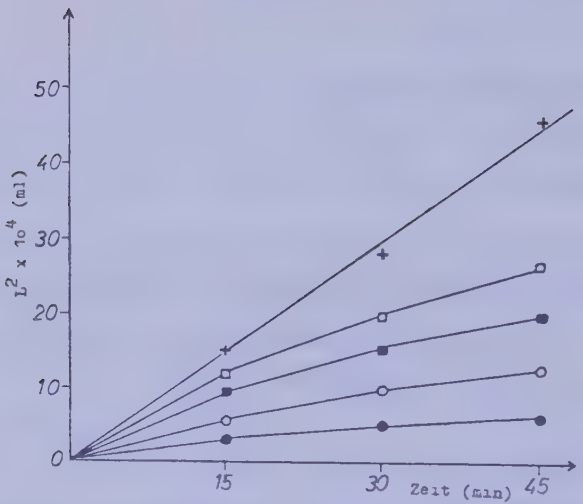


Abb.29: Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den Elcema-Diphenhydramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
+ = 0 % Carbopol, □ = 2.5 % Carbopol, ■ = 5 % Carbopol
○ = 7.5 % Carbopol, ● = 10 % Carbopol

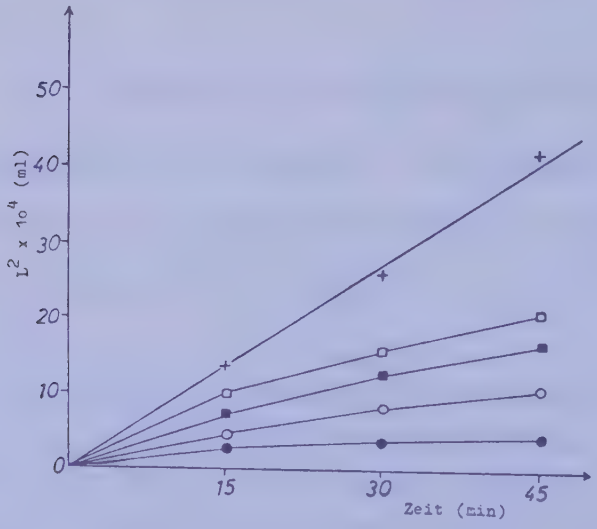


Abb.30: Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den Avicel-Diphenhydramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
Zeichenerklärung: siehe Abb.29

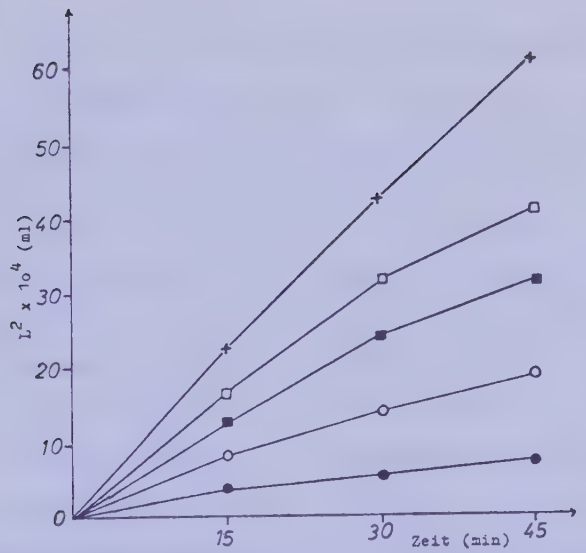


Abb.31:Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den Sugartab-Diphenhydramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
Zeichenerklärung: siehe Abb.29

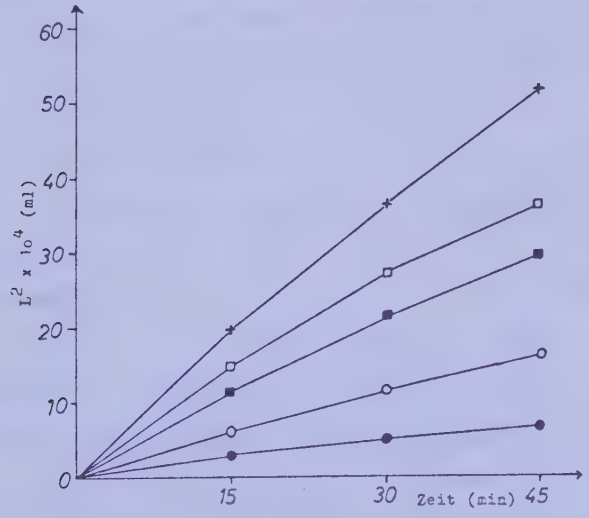


Abb.32:Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den α-Lactose-Diphenhydramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
Zeichenerklärung: siehe Abb.29

F.2 Wasserabsorption der Tabletten

Abildungen 29-36 zeigen die Wasseraufnahme der Tabletten. Diphenhydramin-Tabletten (Abb.29-32) zeigen für die verschiedenen Hilfsstoffe folgende Reihe der Wasserabsorption: Sugartab > Anh. Lactose > Avicel > Elcema.

Bei den Rezepturen ohne Carbopol ist folgendes zu beobachten: Bei Elcema- oder Avicel-Tabletten besteht eine fast lineare Beziehung, während bei Sugartab oder Lactose das nicht der Fall ist. Bei den Elcema- oder Avicel-Tabletten kommt es wegen des Wasserstoffbrückenzusammenbruchs zu Erweiterung der Poren, was zu stärkerer Wasseraufnahme führt. Diesem Vorgang entgegen wirkt das hydrophobe Magnesiumstearat (77). Bei den Lactose- oder Sugartab-Tabletten wird die hydrophobe Wirkung des Magnesiumsstearat verstärkt durch das Verschließen der Poren mit den viskosen Hilfsstoff-Lösungen.

Mit steigenden Carbopol-Konzentrationen nimmt die Wasserabsorption ab, weil erstens die Tabletten weniger porös sind, zweitens Carbopol 934 an der Tablettenoberfläche eine Gelbarriere bildet, die das Eindringen des Wassers verhindert.

Dexchlorpheniramin-Tabletten (Abb. 33-36) zeigen für die verschiedenen Hilfsstoffe folgende Reihe der Wasserabsorption: Elcema > Sugartab > Avicel > Lactose. Bei den Rezepturen ohne Carbopol verhalten sich Dexchlorpheniramin-Tabletten wie Diphenhydramin-Tabletten. Nur mit Elcema wurde hohe initiale Wasserabsorption erhalten, bedingt durch die schlechteren mechanischen Eigenschaften (größere Poren) der Tabletten.

Bei den Rezepturen mit Carbopol nimmt mit steigenden Carbopol-Konzentrationen die Wasseraufnahme wieder ab.

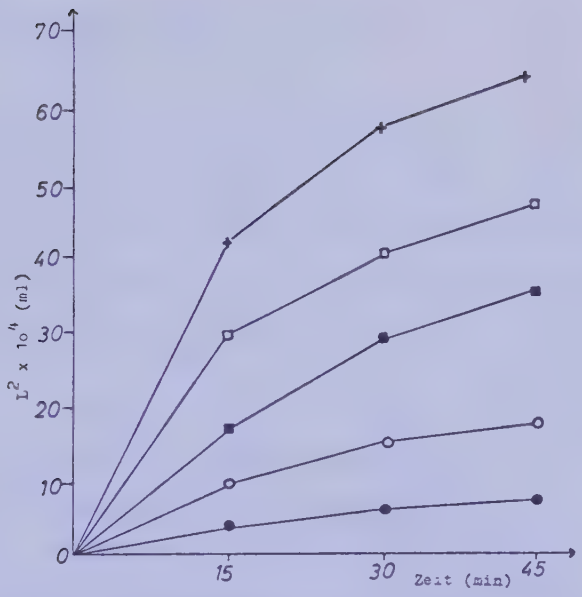


Abb.33: Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den Elcema-Dexchlorpheniramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit.
+ = 0 % Carbopol, □ = 1.25 % Carbopol, ■ = 2.5 % Carbopol
o = 3.75 % Carbopol, ● = 5 % Carbopol

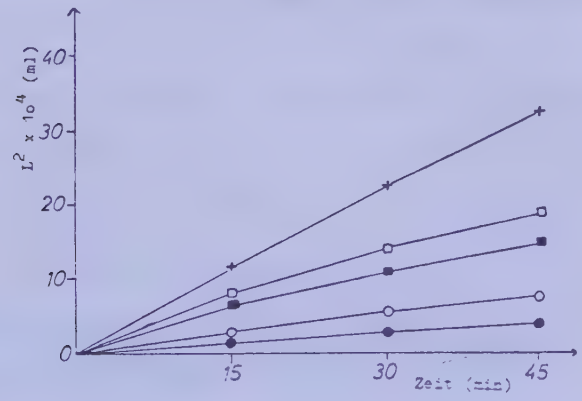


Abb.34: Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den Avicel-Dexchlorpheniramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
Zeichenerklärung: siehe Abb.33

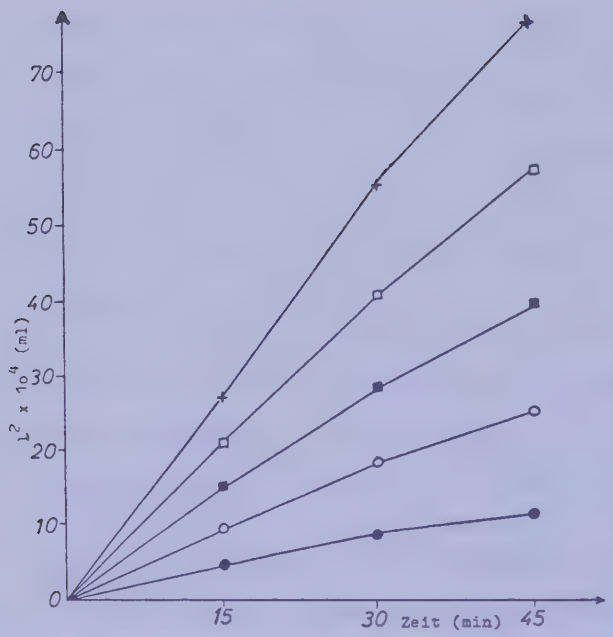


Abb.35: Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den Sugartab-Dexchlorpheniramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
Zeichenerklärung: siehe Abb.33

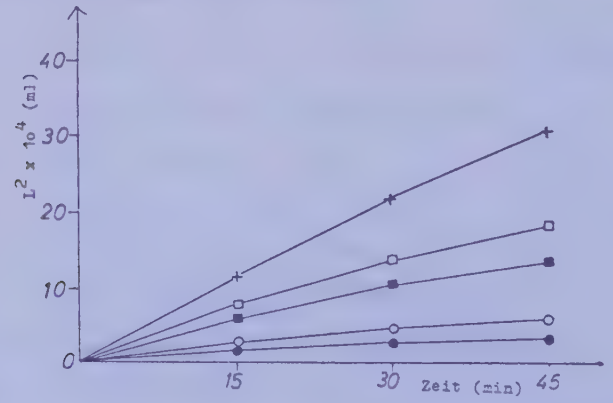


Abb.36: Quadrat der Wasserabsorption (L) aus den α-Lactose-Dexchlorpheniramin-Tabletten gegen die Wurzel aus der Zeit t.
Zeichenerklärung: siehe Abb.33

G. Auflösegeschwindigkeit

Die Abb. 37-48 zeigen die Freisetzung der Arzneistoffe aus den Tabletten. Für die Diphenhydramin-Tabletten bei verschiedenen Carbopol-Konzentrationen und mit verschiedenen Hilfsstoffen (Abb. 37-41) ergibt sich im Phosphat-Puffer folgendes: Ohne Carbopol, Abb. 37, erfolgt die Auflösung sehr schnell, unter Verwendung von Sugartab und Lactose erst in 10 min, mit Elcema in 20 min und mit Avicel in 30 min. Dieser Unterschied bei den verschiedenen Hilfsstoffen ist den besseren mechanischen Eigenschaften der Elcema- und Avicel-Tabletten zuzuschreiben. Mit zunehmenden Carbopol-Konzentrationen wird die Freisetzung verlängert, von 30 min (bei den Rezepturen ohne Carbopol, Abb. 37) bis zu 480 min (mit 10.0 % Carbopol, Abb. 41). Unter Verwendung von Sugartab oder Lactose als Hilfsstoffen werden die schnellsten Freisetzungen erzielt, mit Elcema oder Avicel die langsamsten. Aber die gesamte Arzneistoff-Freigabe erfolgt für die verschiedenen Hilfsstoffe bei gleicher Carbopol-Konzentration in derselben Zeit, aus Tabletten mit 2.5 % Carbopol (Abb. 38) in 60 min, mit 5 % Carbopol (Abb. 39) in 180 min, mit 7.5 % Carbopol (Abb. 40) in 300 min und mit 10 % Carbopol (Abb. 41) in 480 min. In HCl als Auflösungsmedium erfolgt die Freisetzung aus den Tabletten mit 5 % Carbopol (Abb. 47) in 90 min, d.h. schneller als bei gleicher Carbopol-Konzentrationen im Phosphat-Puffer.

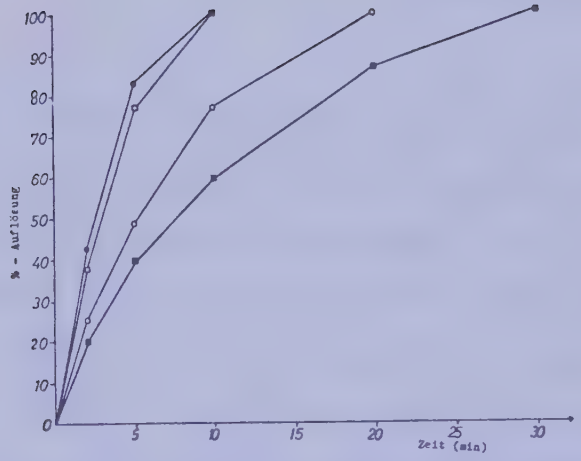


Abb.37: Freisetzung des Diphenhydramins aus 0 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. o = Elcema, ● = Sugartab, □ = α-Lactose, ■ = Avicel

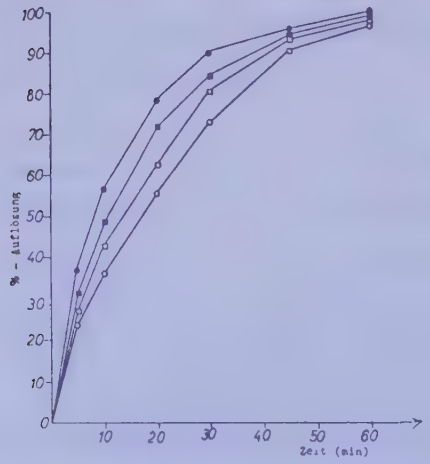


Abb.38: Freisetzung des Diphenhydramins aus 2.5 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

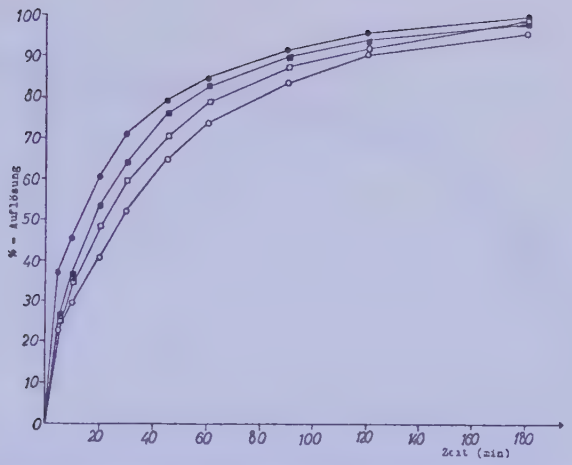


Abb.39: Freisetzung des Diphenhydramins aus 5 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

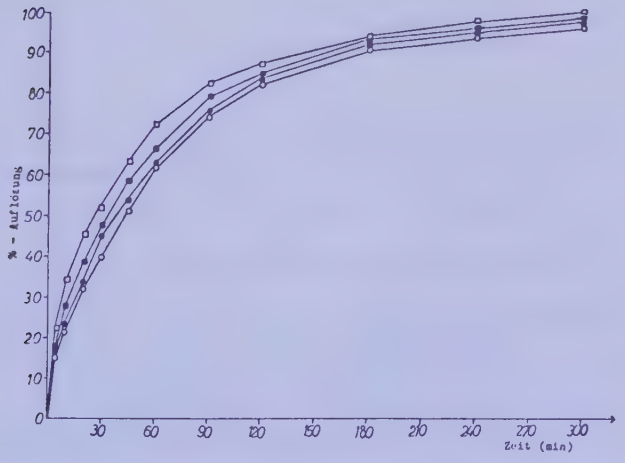


Abb.40: Freisetzung des Diphenhydramins aus 7.5 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

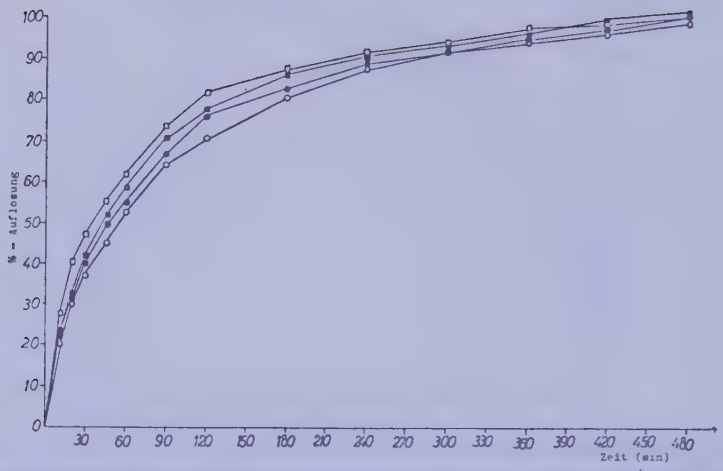


Abb.41: Freisetzung des Diphenhydramins aus 10 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

Bei den Dexchlorpheniramin-Tabletten (Abb. 42-48) wurde die Arzneistofffreigabezeit mit zunehmenden Carbopol-Konzentrationen bis zu 420 min (Abb. 46) ebenfalls verlängert.

Unter Verwendung von Elcema als Hilfsstoff werden die kürzesten Auflösungszeiten erzielt, mit Avicel die längsten. Elcema-Tabletten mit höherem Anteil an Carbopol zeigen Freisetzungsraten, die denen der anderen Hilfsstoffe ähneln. In HCl-Lösung erfolgt die Auflösung der Tabletten mit 2.5 % Carbopol (Abb. 48) schneller als im Phosphat-Puffer (Abb. 44).

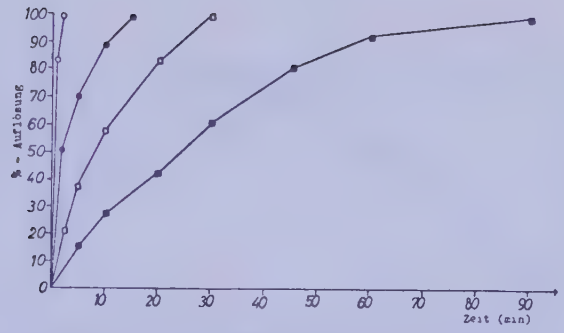


Abb.42: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus 0 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

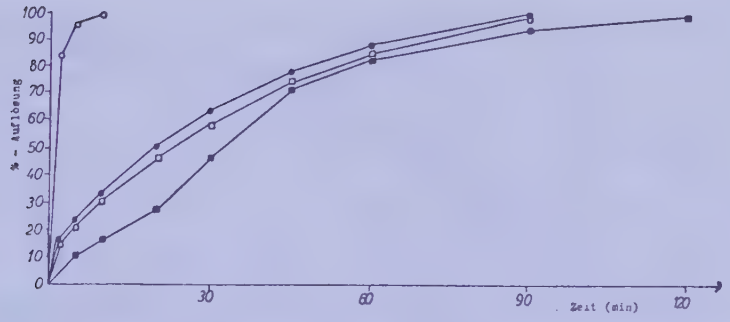


Abb.43: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus 1.25 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

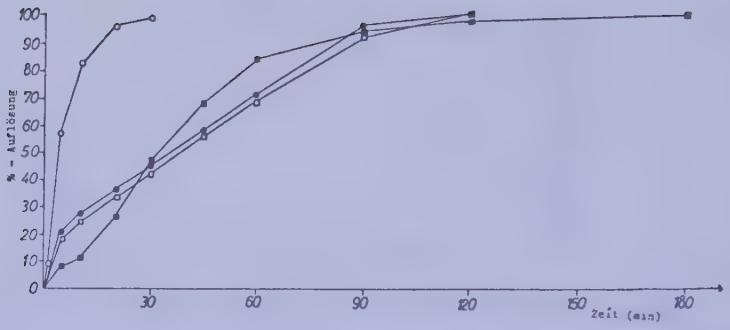


Abb.44: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus 2.5 %-Carbopol Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten.
Zeichenerklärung: siehe Abb.37

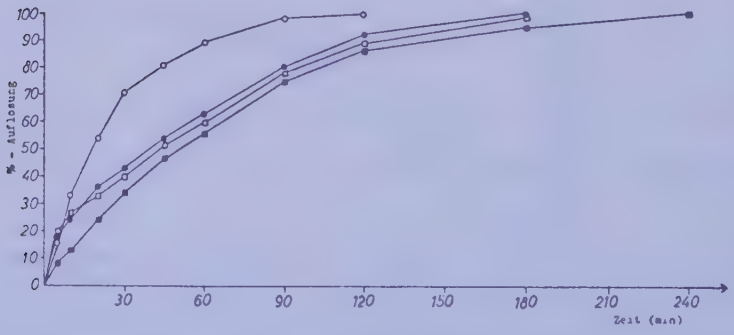


Abb.45: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus 3.75 %-Carbo Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten.
Zeichenerklärung: siehe Abb.37

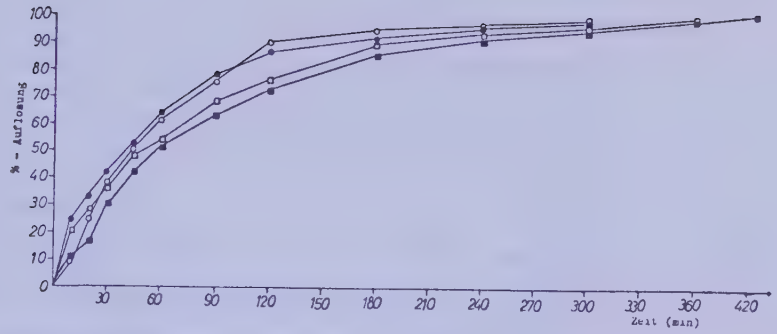


Abb.46: Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus 5 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten. Zeichenerklärung: siehe Abb.37

Die verschiedenen Freisetzungsergebnisse in den beiden Auflösemedien sind zu erwarten (60).

In HCl (pH 1.2) sind die Carboxylgruppen des Carbopols nur leicht ionisiert, und die Viskosität ist gering. Im Phosphat-Puffer (pH 6.8) verursacht die Ionisation der Carboxylgruppen die Ausdehnung der Polymermoleküle, weil sich die ionisierten Carboxylgruppen des Moleküls gegenseitig abstoßen. Das ist der primäre Verdickungsmechanismus von Carbopol.

Ein zweiter Verdickungseffekt ist die Anlagerung von Wassermolekülen entlang der Polymerenkette (Hydratation). Es bildet sich eine Barriere, die stark genug ist, um die Wirkstoff-freisetzung im alkalischen Medium zu verzögern.

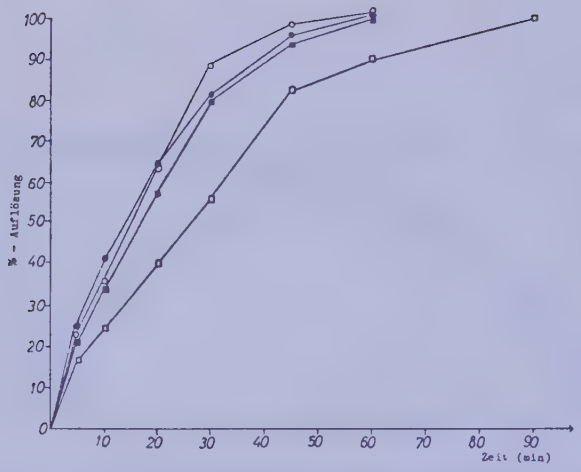


Abb.47:Freisetzung des Diphenhydramins aus 5 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten (in HC
Zeichenerklärung: siehe Abb.37

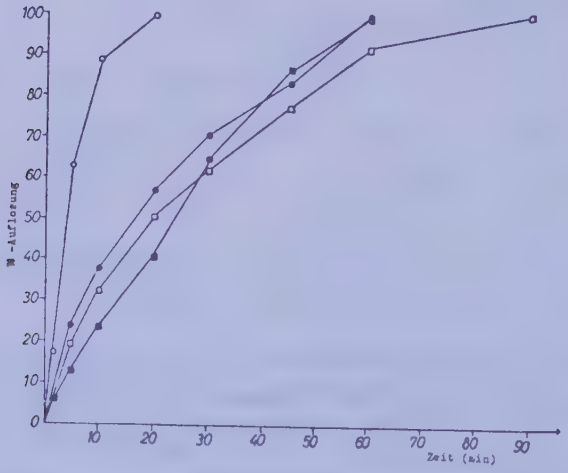


Abb.48:Freisetzung des Dexchlorpheniramins aus 2.5 %-Carbopol-Tabletten, die verschiedene Hilfsstoffe enthalten (in HC
Zeichenerklärung: siehe Abb.37

Die Abb. 49-60 geben die Abgabekinetik wieder. Die Diphenhydramin-Tabletten zeigen folgende Charakteristika: Bei den Rezepturen ohne Carbopol und mit 2.5 % Carbopol verläuft bei allen Hilfsstoffen die Freisetzung offensichtlich nach einer Reaktion 1.Ordnung. Die Daten der Auflösekonstanten und der Quadrate der Korrelationskoeffizienten sind in der Tabelle 19 aufgeführt.

Die Güte der Anpassung ist gekennzeichnet durch die Annäherung der erhaltenen Korrelationskoeffizienten an den Wert 1.0, wie in Tab.19 gezeigt wird.

Tab.19: Auflösegeschwindigkeitskonstanten K ($min^{-1}.10^2$) und Quadrat der Korrelationskoeffizienten (r^2) für Diphenhydramin-Tabletten (Auflösung nach Reaktion 1.Ordnung).

Hilfsstoff	Carbopol 934 Konzentration % w/w	K	r^2
Elcema G 250	0	14.68	0.999
	2.5	4.03	0.998
	5.0 (HCl)	4.84	0.999
Anhydrous Lactose	0	29.87	0.996
	2.5	4.82	0.997
	5.0 (HCl)	2.63	0.998
Sugartab	0	38.05	0.994
	2.5	7.44	0.999
	5.0 (HCl)	4.92	0.996
Avicel pH 102	0	9.01	0.998
	2.5	6.29	0.999
	5.0 (HCl)	3.96	0.998

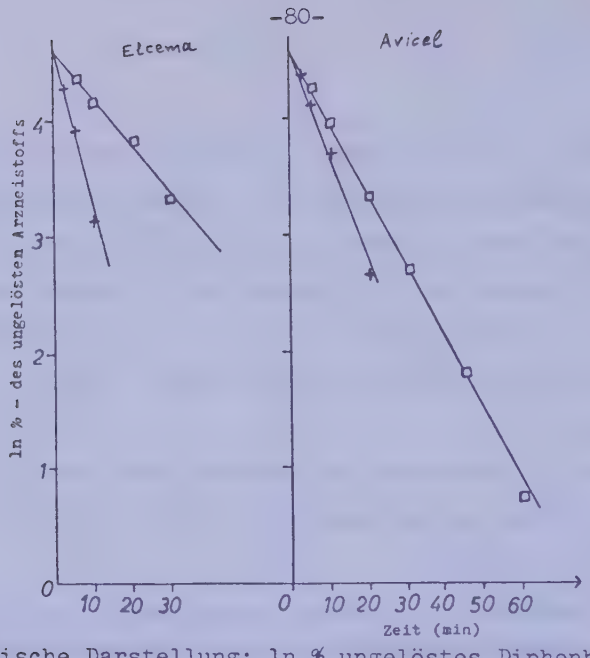


Abb.49: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Diphenhydramin aus den Elcema- und Avicel-Tabletten gegen die Zeit.
+ = 0 % Carbopol, □ = 2.5 % Carbopol

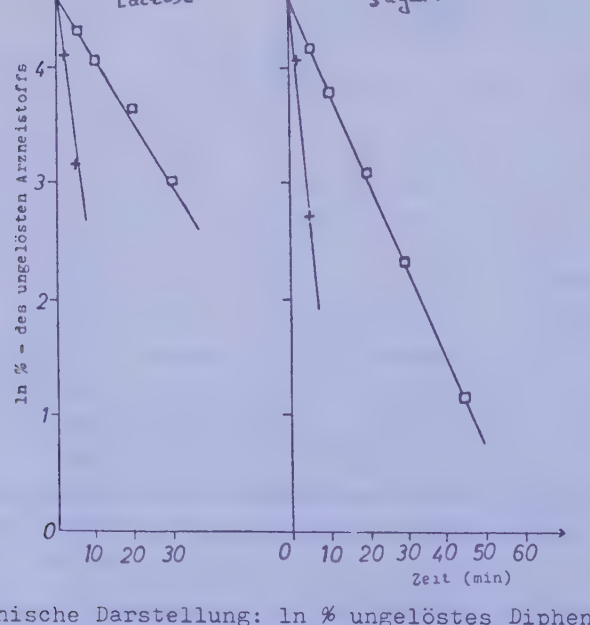


Abb.50: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Diphenhydramin aus den α-Lactose- und Sugartab-Tabletten gegen die Zeit
Zeichenerklärung: siehe Abb.49

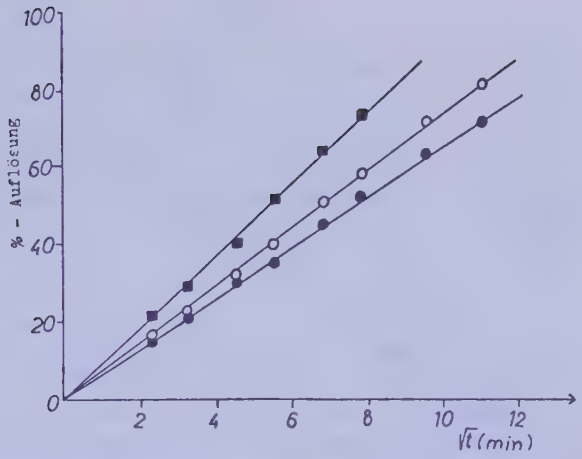


Abb.51:Graphische Darstellung: % gelöstes Diphenhydramin aus Elcema-Tabletten gegen die Quadratwurzel aus der Zeit. ■ = 5 % Carbopol, o = 7.5 % Carbopol, ● = 10 % Carbopol

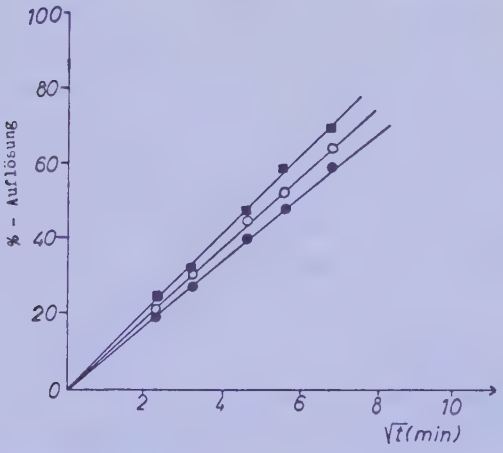


Abb.52:Graphische Darstellung: % gelöstes Diphenhydramin aus α-Lactose-Tabletten gegen die Quadratwurzel aus der Zeit. Zeichenerklärung: siehe Abb.51

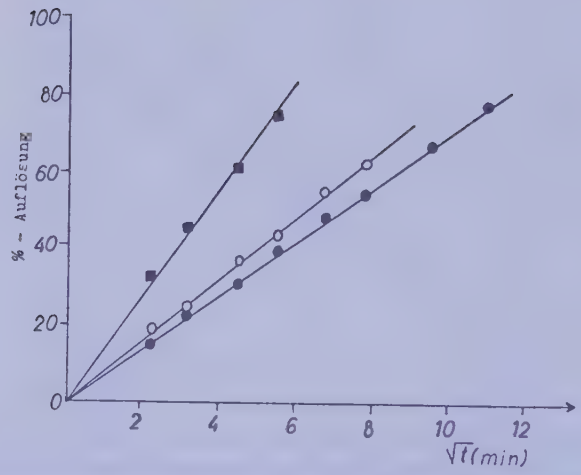


Abb.53: Graphische Darstellung: % gelöstes Diphenhydramin aus Sugartab-Tabletten gegen die Quadratwurzel aus der Zeit
Zeichenerklärung: siehe Abb.51

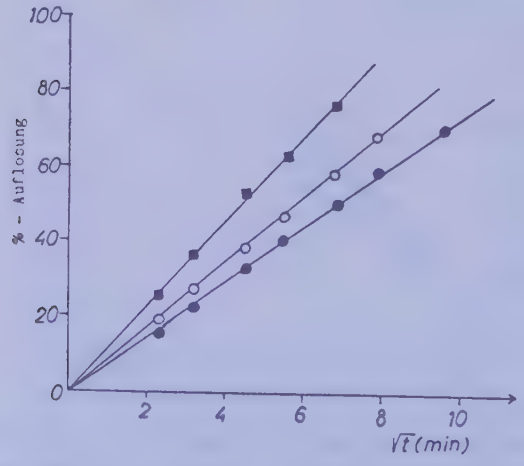


Abb.54: Graphische Darstellung: % gelöstes Diphenhydramin aus Avicel-Tabletten gegen die Quadratwurzel aus der Zeit.
Zeichenerklärung: siehe Abb.51

Die restlichen Rezepturen mit 5.0 %, 7.5 % und 10.0 % Carbopol zeigen eine Freisetzung, die Higuchis $\sqrt{t}$ - Modell entspricht (78,79). Die Korrelationskoeffizienten in Tab. 20 zeigen auch hier die gute Anpassung der Geraden an die Meßergebnisse.

Tab.20: Auflösegeschwindigkeitskonstanten ($K=Q/t^{1/2}$) und Quadrat der Korrelationskoeffizienten (r^2) für Diphenhydramin-Tabletten (Auflösung nach Higuchis $\sqrt{t}$-Gesetz).

Hilfsstoff	Carbopol 934 Konzentration % W/W	K (%/min$^{1/2}$)	r^2
Elcema G 250	5.0	9.49	0.999
	7.5	7.59	0.998
	10.0	6.77	0.998
Anhydrous Lactose	5.0	10.72	0.999
	7.5	9.55	0.998
	10.0	8.76	0.999
Sugartab	5.0	13.42	0.998
	7.5	8.15	0.999
	10.0	7.12	0.998
Avicel pH 102	5.0	11.82	0.998
	7.5	8.71	0.999
	10.0	7.63	0.999

Während Tabletten ohne Carbopol und mit niedrigerer Carbopol-Konzentration (2.5 %) sehr schnell zerfallen, zerfallen Tabletten mit höheren Carbopol-Konzentrationen langsamer und behalten ihre Form über längere Zeit. Der Mechanismus der Wirkstofffreisetzung könnte durch die Tatsache erklärt werden (80), daß durch Bildung einer Hydrat- und einer Gelzone an der Oberfläche eine Barriere das weitere Eindringen von Flüssigkeit in das Tabletteninnere verhindert. Die Gelzone löst sich langsam im Medium auf, aber sie wird sofort durch eine neue Gelzone aus den unteren Schichten ersetzt. Der Wirkstoff wird von dieser Zone aus mittels Diffusion und durch die Veränderung der Gelbarriere freigesetzt. Ein Teil des Arzneistoffes diffundiert durch die Gelschicht, während der Rest frei wird, wenn die Gelzone sich auflöst. Bei höheren Carbopol-Konzentrationen wird diese Gelbariere weniger von Veränderungen beeinflußt. Die hohe initiale Freisetzungsrate läßt sich erklären durch eine verzögerte Ausbildung dieser Gelbarriere.

Andererseits reagiert der eingeschlossene gelöste Anteil des Arzneistoffes mit Carbopol durch den Zutritt des Lösungsmediums. Durch diese Wechselwirkung wird ein Kopräzipitat gebildet, wie in Kapitel 1 festgestellt wurde. Durch diese Komplexbildung wird eine zusätzliche Verzögerung erzielt.

Bei den Dexchlorpheniramin-Tabletten folgt die Freigabe nach einer Reaktion 1.Ordnung bei allen Carbopol-Konzentrationen und bei den verschiedenen Hilfsstoffen.

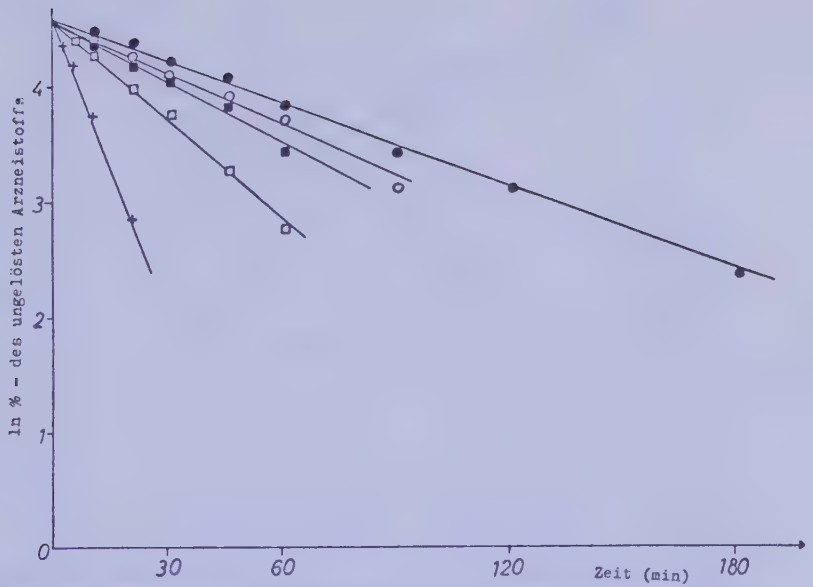


Abb.55: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Dexchlorpheniramin aus α-Lactose-Tabletten gegen die Zeit.
+ = 0 % Carbopol, □ = 1.25 % Carbopol, ■ = 2.5 % Carbopol
○ = 3.75 % Carbopol, ● = 5 % Carbopol

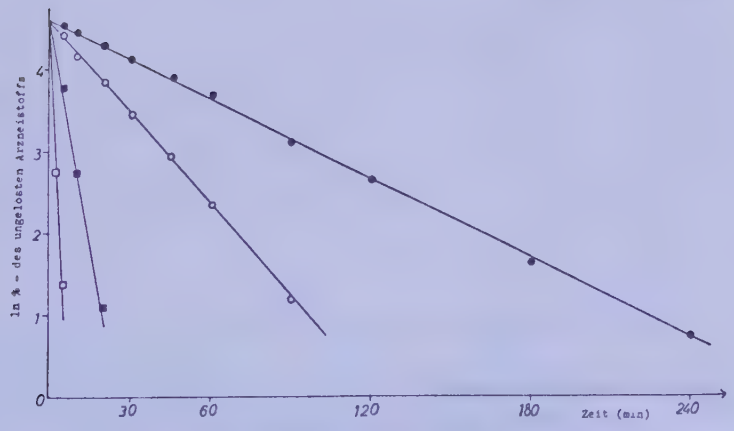


Abb.56: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Dexchlorpheniramin aus Elcema-Tabletten gegen die Zeit.
Zeichenerklärung: siehe Abb.55

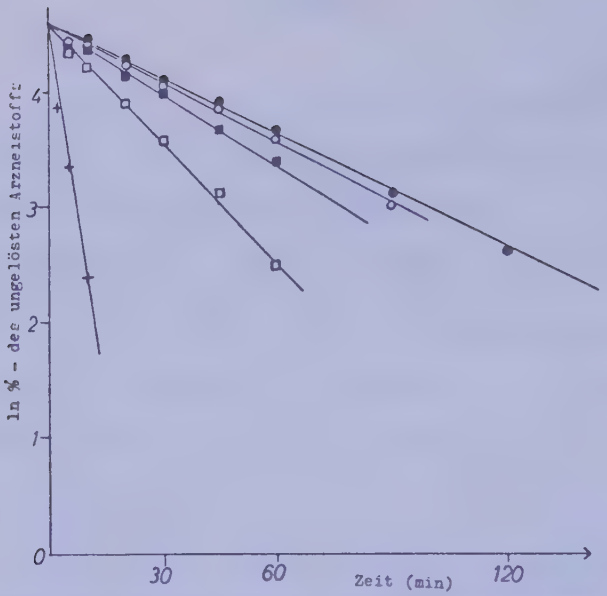


Abb.57: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Dexchlorpheniramin aus Sugartab-Tabletten gegen die Zeit. Zeichenerklärung: siehe Abb.55

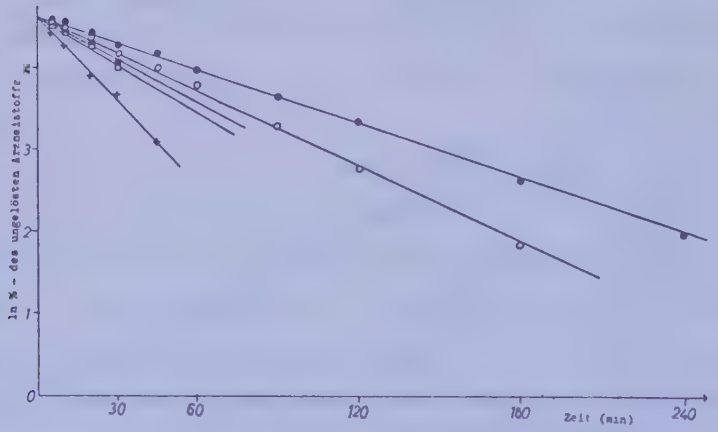


Abb.58: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Dexchlorpheniramin aus Avicel-Tabletten gegen die Zeit. Zeichenerklärung: siehe Abb.55

Tab.21: Auflösegeschwindigkeitskonstanten K ($min^{-1}.10^2$) und Quadrat der Korrelationskoeffizienten (r^2) für Dexchlorpheniramin-Tabletten (Auflösung nach Reaktion 1.Ordnung).

Hilfsstoff	Carbopol 934 Konzentration % W/W	K	r^2
Elcema G 250	0	180.18	0.998
	1.25	62.86	0.979
	2.5	18.58	0.999
	3.75	3.86	0.997
	5.0	1.61	0.998
	2.5 (HCl)	20.19	0.976
Anhydrous Lactose	0	8.33	0.998
	1.25	2.79	0.993
	2.5	1.68	0.988
	3.75	1.51	0.986
	5.0	1.26	0.989
	2.5 (HCl)	3.47	0.995
Sugartab	0	23.83	0.978
	1.25	4.77	0.976
	2.5	1.82	0.969
	3.75	1.63	0.990
	5.0	1.52	0.992
	2.5 (HCl)	4.29	0.997
Avicel pH 102	0	3.39	0.997
	1.25	1.98	0.980
	2.5	1.91	0.983
	3.75	1.41	0.998
	5.0	1.09	0.999
	2.5 (HCl)	2.59	0.998

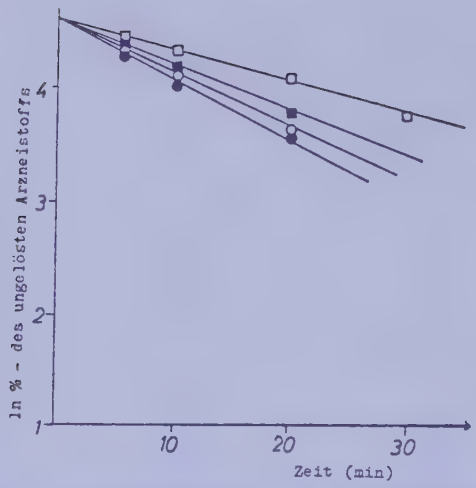


Abb.59: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Diphenhydramin aus 5 %-Carbopol-Tabletten (in HCl).
o = Elcema, □ = α-Lactose, ● = Sugartab, ■ = Avicel

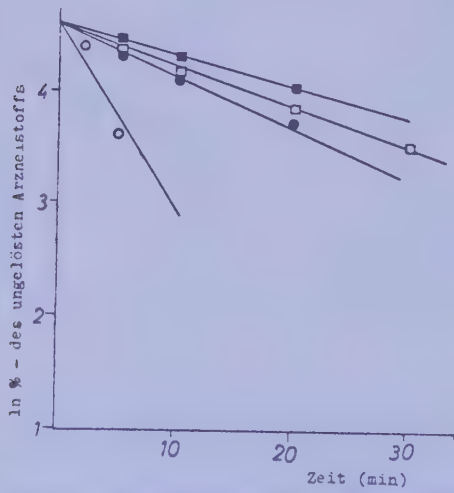


Abb.60: Graphische Darstellung: ln % ungelöstes Dexchlorpheniramin aus 2.5 %-Carbopol-Tabletten (in HCl).
Zeichenerklärung: siehe Abb.59

Die Auflösung geschieht hier nach den Gesetzen der Diffusion und des Zerfalls. Die Tabletten zerfallen unter Auflösung der Tablettenoberfläche, da die Menge Carbopol nicht für eine Gelbildung an der Oberfläche ausreicht.

Die Daten der Auflösekonstanten und der Quadrate der Korrelationskoeffizienten sind in der Tabelle 21 gezeigt.

Auch hier hat der Korrelationskoeffizient einen Wert bei 1.0, was gute Anpassung der Geraden an die Meßergebnisse zeigt.

In HCl bei den Diphenhydramin-Tabletten (5.0 % Carbopol) und bei den Dexchlorpheniramin-Tabletten (2.5 % Carbopol) verläuft mit allen Hilfsstoffen die Freisetzung nach einer Reaktion 1.Ordnung (Abb. 59 und 60). Die gute Anpassung der Geraden an den Meßergebnisse wird in der Tabelle 19 gezeigt.

Experimenteller Teil

Kapitel 1

1.1. Materialien

Diphenhydraminhydrochlorid : E. MERCK, D-Darmstadt.

Dexchlorpheniraminmaleat : BYK-ESSEX, D-München.

Carbopol 934 : SYNOCHEM, D-Hamburg.

Cellulosemembranen : Visking Dialysis Tubing 20/32, SERVA Feinbiochemica, D-Heidelberg.

DC-Platten: Kieselgel F254-Fertigplatten, E. MERCK, D-Darmstadt.

1.2. Geräte

Thermostatiertes Wasserbad : Gesellschaft für LABOR-TECHNIK m.b.H. & Co., D-Hannover.

DTA-Gerät : NETZSCH ST 404, D-Selb/Bayern.

Röntgendiffraktometer : PHILIPS, DY 1469, D-München.

IR-Spektrophotometer : BECKMAN ACCULAB-2, D-München.

Spektrophotometer : CARL ZEISS M4, D-Oberkochen.

Trockenschrank : HERAEUS, D-Hanau.

Kapitel 2

2.1 Materialien

A. Arzneistoffe

Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat wie in

Kapitel 1.

B. Hilfsstoffe

Avicel pH 102 : LEHMANN & VOSS & Co., D-Hamburg (Mikrokristalline Cellulose mit 90 µm Korngröße).

Dextrose : PENICK & FORD, Ltd., Iova, USA.

Emcompress : E. MENDELL & Co. Inco. USA-New York (physikalisch behandeltes Dicalciumphosphat-Dihydrat-Pulver, Aggregierungsprodukt).

Anh. Lactose : SHEFFIELD Chemical Union, USA.

Sugartab : E.MENDELL Co., Inc., Carmel, N.Y.,USA.

Sta-Rx 1500 : STALEY Mfg. Co., USA-Illinois (mechanisch behandelte Maisstärke).

Carbopol 934 : wie in Kapitel 1.

2.2 Geräte

DSC-Gerät : PERKIN-ELMER DSC-2.

Kapitel 3 :

3.1 Materialien

Diphenhydraminhydrochlorid, Dexchlorpheniraminmaleat, Carbopol 934 wie in Kapitel 1.

3.2 Geräte

Instrumentierte Exzenterpresse : KORSCH EKO, D-Berlin.

Kapitel 4 :

4.1 Materialien

A. Arzneistoffe

Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat wie in Kapitel 1.

B. Direktverpreßbare Vehikel

Avicel pH 102, Anh.Lactose und Sugartab wie in Kapitel 2.

Carbopol 934 wie in Kapitel 1.

Elcema G 250 : DEGUSSA, D-Frankfurt / Main

C. Schmiermittel

Magnesiumstearat : E. MERCK, D-Darmstadt.

4.2 Geräte

Waage : METTLER,D-Giessen.

Turbula-Mischer : BACHHOFEN, CH-Basel.

Mikrometerschraube : MITUTOYO, Japan.

Heberlein-Tester : FLISA, CH-Le Lockle.

Roche-Friabilator : Instituts-Werkstatt.

Zerfallstester : BACHOFER, Laboratoriumsgeräte, D-Reutlingen.

Paddle-Apparatur : ERWEKA Apparatebau, D-Offenbach.

Instrumentierte Exzenterpresse : KORSCH EKO, D-Berlin. Die Instrumentierung umfaßte je 1 DMS-Vollbrücke 3/120 xy 11 (Empfindlichkeit 1 kp = 0.985 m/m = 0.4925 V/V) auf den Stempelkolben sowie einen induktiven Weggeber W50K (Hottinger-Baldwin, D-Darmstadt).

Der Meßteil enthielt 3 Trägerfrequenz-Meßbrücken Philips PR 9307 (PHILIPS, D-Stuttgart).

Schreiber : x/t; PHILIPS PM 8222, Basisempfindlichkeit 10 mV.

Speicher : 2-Kanal-Spitzenwertspeicher Sp 3540 A (Hottinger-Baldwin, D-Darmstad).

Anzeiger : 2 Digitalmultimeter KONTRON DMM 3020 (KONTRON, D-Eching).

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Inkompatibilitäten zwischen zwei Antihistaminen (Diphenhydraminhydrochlorid und Dexchlorpheniraminmaleat) und Carbopol 934 bzw. verschiedenen Hilfsstoffen untersucht und ihre Nutzung für Depot-Formen geprüft.

Die Prüfung der Einflüsse von Arzneistoff- (Diphenhydraminhydrochlorid, Dexchlorpheniraminmaleat) und Hilfsstoff- (Carbopol 934) Konzentration, Elektrolytgehalt und pH-Wert auf den prozentualen Umsatz zeigt, daß das Ausmaß der Wechselwirkung mit zunehmender Polymerkonzentration und steigendem pH-Wert zunimmt und bei steigender Wirkstoffkonzentration, erhöhter Temperatur und der Gegenwart von Elektrolyten geringer wird. Nach Aussage der DTA und der Röntgenbeugung erscheinen die Wechselwirkungsprodukte amorph. Die IR-Spektren sprechen für eine physikalische Bindung zwischen den beiden Antihistaminen und Carbopol. Stabilitätsprüfungen zeigen keine Veränderungen der Arzneistoffe im Kopräzipitat während der Lagerung. Die Löslichkeitsstudien lassen erwarten, daß die Wechselwirkungen zwischen den beiden Antihistaminen und Carbopol zu Präparaten mit protrahierter Wirkstofffreigabe führen.

Zur Bestimmung von Inkompatibilitäten zwischen den beiden Antihistaminen und einigen bekannten Tablettierhilfsstoffen wurde das DSC-Verfahren angewandt. Es wurde gefunden, daß Diphenhydramin und Dexchlorpheniramin mit Dextrose, Emcompress und Carbopol 934 unverträglich bei höheren Temperaturen sind, während Diphen-

hydramin mit α-Lactose und Dexchlorpheniramin mit α-Lactose, Sugartab, Avicel pH 102 und Sta-Rx 1500 verträglich sind.

Weitere Wechselwirkung wurde während der Kompression von Carbopol 934 mit den beiden Antihistaminen festgestellt. Der Vergleich der Röntgenspektren der Preßlinge mit denen der Schmelzprodukte zeigt, daß die Wechselwirkung nur über Schmelzprozesse erfolgen kann. Bei Substanzen mit Schmelzpunkten um und über 100 °C ist mit Schmelzerscheinungen zu rechnen. IR-Analyse und DC der Schmelzprodukte zeigen, daß eine physikalische und nicht eine chemische Reaktion während des Schmelzens stattfindet. Diese Wechselwirkung verursacht eine Veränderung der Freigabecharakteristik der Arzneistoffe. Die Schmelzprodukte könnten auch zu protrahierter Wirkstofffreigabe führen.

Die Prüfung der Einflüsse von verschiedenen Hilfsstoffen bei verschiedenen Carbopol-Konzentrationen auf die Arzneistofffreigabe zeigen, daß das Ausmaß der Verlängerung mit zunehmenden Carbopol-Konzentrationen zunimmt, während die verschiedenen Hilfsstoffe keinen beträchtlichen Einfluß auf die Freisetzung zeigen.

Literaturverzeichnis

1. Higuchi,T., R. Kuramoto, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 393 (1954).
2. Kennon,L., T.Higuchi, ibid. 46, 21 (1957)
3. Burger,A., Pharmazie in unserer Zeit 11, 177 (1982)
4. Junginger,H., Pharm. Ind. 38, 388 (1976)
5. Junginger,H., ibid. 38, 724 (1976)
6. Speiser,P., Pharm. Acta Helv. 38, 257 (1963)
7. Rupprecht,H., L.Mansel, E.Ullmann, Pharm.Ind. 37, 22 (1975)
8. Lippold,B., L.Mansel, E.Ullmann, ibid. 37, 100 (1975)
9. Chiou,W.L., S.Riegelmann, J. Pharm. Sci. 60, 1569 (1971)
10. Ray,M.D., K.E.Avis, C.C.Flanagan, ibid. 57, 609 (1968)
11. Keipert,S., R.Voigt, Pharmazie 34, 548 (1979)
12. Stampf,G., ibid. 33, 356 (1978)
13. Misek,B., J.Powers, J.Ruggiero, D.M.Scauen, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Edit. 16, 671 (1955)
14. Choulis,N.H., H.Papadopulos, M.Choulis, Pharmazie 31, 466 (1976)
15. Clarke,E.G.C., in: Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material, The Pharmaceutical Press London 1971
16. Vallner,J.J., J.A.Kotzan, J.T.Stewart, W.J.Brown, Biopharm. and Drug Disposition 3, 95 (1982)
17. Speiser,P., Pharm. Acta Helv. 43, 65 (1968)
18. Higuchi,T., R.Kuramoto, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 43, 398 (1954)
19. Graham,H.D., L.B.Thomas, J. Pharm. Sci. 51, 988 (1962)

20. Diem,K., C.Lentner, in: Wissenschaftiche Tabellen, 7.Ed., Stuttgart 1975, S. 273

21. Keipert,S., J.Becker, R.Voigt, Pharmazie 32, 280 (1977)

22. Voigt,R., H.H.Schulze, S.Keipert, ibid. 31, 863 (1976)

23. Abd-Elbary,A., F.F.Mansour, N.Foda, ibid. 36, 356 (1981)

24. Kennon,L., T.Higuchi, J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. 45, 157 (1956)

25. Miller, O.H., Prescriptionist 1, 52 (1964)

26. Simon,T.H., Paper presented to the Industrial Pharmaceutical Technology Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, Las Vegas meeting, April 1967

27. Jacobson,H., G. Reier, J. Pharm. Sci. 58, 631 (1969)

28. Hentze,G., H.Voege, Pharm. Ind. 33, 359 (1971)

29. Lee,K.C., J.A.Hersey, J. Pharm. Pharmac. 29, 515 (1977)

30. Geneidi,A.S., J. Pharm. Sci. 49, 172 (1981)

31. El-Shattawy,H.H., G.E.Peck, D.D.Kildsing, Drug Dev. and Industrial Pharm. 8, 429 (1982)

32. ibid. 8, 739 (1982)

33. Perkin-Elmer DSC-2C Gerätebuch, M 488/1.82

34. Perkin-Elmer Publication Number TAN-9 (1970)

35. Duvall,R.N., K.T.Koshy, R.E.Dashiell, J.Pharm.Sci. 54. 1196 (1965)

36. El-Shattawy,H.H., G.E.Peck, D.D.Kildsing, Drug Dev. and Industrial Pharm. 7, 605 (1981)

37. Parmentier,W., Dissertation Braunschweig (1974)

38. Nelson,E., L.W.Busse, T.Higuchi, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 44, 223 (1955)

39. Hanus,E.J., L.D.King, J. Pharm. Sci. 57, 677 (1968)

40. Juslin,M.J., Farmaceutiskt Notisbl. 78, 201 (1969)

41. Travers,D.N., M.P.H.Merriman, J. Pharm. Pharmacol. 22, 11s (1970)

42. Bogs,U., E.Lehnhardt, Pharm. Ind. 33, 850 (1971)

43. FÜhrer,C., Chem. Ing. Tech. 43, 849 (1971)

44. Kuhnert-Brandstätter,M., Informationsdienst A.P.V. 19, 73 (1973)

45. Junginger,H., Pharm. Ind. 39, 68 (1977)

46. Pintye-Hodi,K., K.Hollenbach, Pharmazie 34, 807 (1979)

47. Kala,H., H.Moldenhauer, R.Giese, G.Kedvessy, B.Selmeczi, K.Pintye-Hodi, ibid. 36, 833 (1981)

48. Rankell,A.S., T.Higuchi, J. Pharm. Sci. 58, 574 (1968)

49. Kedvessy,G., M.Garamvölgyi-Horvath, Pharmazie 28, 748 (1973)

50. Martin,A.N., J.Swarbrick, A.Cammarata, Physikalische Pharmazie, Wissenschaftiche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1980, S. 435

51. Wensley,W.R., L.Elove, G.C.Walker, Canad. Pharm. J. (Sci.Sect.) 92, 141 (1959)

52. Christenson,G.L., L.B.Dale, U.S. Pat. 3, 065, 143 (1960)

53. Huber, H.E., L.B.Dale, G.L.Christenson, J. Pharm. Sci. 55, 974 (1966)

54. Huber,H.E., G.L.Christenson, ibid. 57, 164 (1968)

55. Lapidus,H., N.G.Lordi, ibid. 57, 1292 (1968)

56. Machida,Y., T.Nagai, Chem. Pharm. Bull. 26, 1652 (1978)

57. ibid. 28, 1082 (1980)

58. Schneider,H., C.H.Nightingale, R.Quintiliani, D.R.Flanagan, J. Pharm. Sci. 67, 1620 (1978)

59. Secard,D.L., Drug Cosmet. Ind. 90, 1 (1962)

60. Baun,D.C., G.C.Walker, Pharm. Acta Helv. 46, 94 (1971)

61. Perotti,A.G., Il Farmaco 31, 112 (1976)

62. Pietra,V., I.Setnikar, J. Pharm. Sci. 59, 530 (1970)

63. Bolhuis,G.K., C.F.Lerk, Pharm. Weekblad 108, 469 (1973)

64. Mendell,E., J. Manufact. Chemist and Aerosol News 43, 43 (1972)

65. Sakr,A.M., A.E.Aboutaleb, S.H.Khidr, Pharmazie 35, 164 (1980)

66. Sakr,A.M., A.A.Kassem, N.A.Farrage, Manufact. Chemist and Aerosol News 44, 37 (1973)

67. Sakr,A.M., H.M.El Sabbagh, A.E.Aboutaleb, A.M.Ali, Pharm. Ind. 40, 1385 (1978)

68. El Sabbagh,H.M., A.M.Sakr, S.Abd-Elhadi, Pharmazie 33, 730 (1979)

69. Wells,J.I., J.R.Langridge, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 2, 1 (1981)

70. Graf,E., A.H.Ghanem, A.M.Sakr, H.Mahmound, Pharm. Ind. 43, 576 (1981)

71. Nogami,H., T.Nagai, E.Fukoka, T.Sonobe, Chem. Pharm. Bull. 17, 1450 (1969)

72. Graf,E., A.M.Sakr, E.Gafiteanu, Pharm. Ind. 41, 884 (1979)

73. Lerk,C.F., G.K.Bolhuis, A.H.de Boer, J. Pharm. Sci. 68, 205 (1979)

74. Ganderton,D., A.B.Selkirk, J. Pharm. Pharmacol. 22, 345 (1970)

75. Graf,E., A.H.Ghanem, H.Mahmoud, Pharm. Ind. 44, 200 (1982)

76. Washburn,E.W., Phys. Rev. 17, 273 (1921)

77. Fraser,D.R., D.Ganderton, J. Pharm. Pharmacol. 23, 18 S (1971)

78. Higuchi,T., J. Pharm. Sci. 50, 874 (1961)

79. ibid. 52, 1145 (1963)

80. Choulis,N., H.Papadopoulos, ibid. 64, 1033 (1975)

Meine akademischen Lehrer neben

Herrn Professor Dr. E. Graf

waren die Herren Professoren und Dozenten:

Alexandrou,N., Barboglis,G., Fokas,G.,

Georgakopulos,P., Georgarakis,M., Ikonomou,N.,

Kurunakis,P., Nikolaidis,D.

LEBENSLAUF

Am 26.9.1957 wurde ich als Sohn des Athanasios Tsaktanis und seiner Ehefrau Maria, in Veria geboren.

Von 1963-1975 besuchte ich die Grundschule und das Gymnasium in Veria.

Nach erfolgreicher Aufnahmeprüfung immatrikulierte ich mich im Oktober 1975 an der Pharmazeutischen Fakultät der Aristoteles-Universität in Thessaloniki, wo ich am 20.11.1979 mein Diplom erhielt.

Unter der Leitung von Herrn Professor Dr. E. Graf begann ich im Juli 1980 am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie vorliegende Dissertation, die im Juni 1984 abgeschlossen wurde.

Seit Februar 1981 bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft dort tätig.

Digitized by the Internet Archive in 2010 with funding from Boston Public Library